



**Universidad de Santiago de Compostela**

**Departamento de Medicina**

**Cáncer de pulmón en el área sanitaria de  
Pontevedra: características clínicas,  
anatomopatológicas y factores pronósticos.**

**José Antonio Germán Falagán Mota**



**D. Rafael López López , D. José María García Prim, y D. Francisco Javier González Barcala,**

**HACEN CONSTAR:**

**Que el presente trabajo realizado por José Antonio Germán Falagán Mota, reúne los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor.**

**En Santiago de Compostela, a 15 de septiembre de 2013**

**Fdo. D. Rafael López López**

**Fdo. D. José María García Prim**

**Fdo. D. Francisco Javier González Barcala**



**Cáncer de pulmón en el área sanitaria de  
Pontevedra: características clínicas,  
anatomopatológicas y factores pronósticos.**

**José Antonio Germán Falagán Mota**



**Universidad de Santiago de Compostela**

**Departamento de Medicina**

**Cáncer de pulmón en el área sanitaria de  
Pontevedra: características clínicas,  
anatomopatológicas y factores pronósticos.**

**José Antonio Germán Falagán Mota**

**Memoria presentada para optar al grado de Doctor por la  
Universidad de Santiago de Compostela, realizada bajo la  
Dirección de los Doctores Francisco Javier González Barcala,  
José María García Prim y Rafael López López**

**Santiago de Compostela, septiembre 2013.**



## **Agradecimientos**

**Este trabajo ha sido realizado bajo la dirección de los Doctores Francisco Javier González Barcala, José María García Prim y Rafael López López.**

**Sin su dedicación y aportaciones no hubiera sido posible la elaboración de esta Memoria.**

**A todos ellos, mi agradecimiento.**

**Quiero hacer especial mención a mi antiguo compañero en el Complejo Hospitalario de Pontevedra, que depositó su confianza en mí para esta travesía. Gracias, Javier.**



# Índice general

|   |          |
|---|----------|
| <b>1. Introducción</b>  | <b>1</b> |
| 1.1. Generalidades  | 1        |
| 1.2. Epidemiología  | 3        |
| 1.3. Riesgo de cáncer de pulmón   | 7        |
| 1.3.1. Agentes carcinógenos   | 7        |
| 1.3.2. Predisposición genética  | 15       |
| 1.3.3. Agentes protectores  | 17       |
| 1.4. Histología   | 18       |
| 1.5. Sintomatología   | 22       |
| 1.5.1. Síntomas de inicio   | 22       |
| 1.5.2. Síntomas causados por el tumor primario                                | 24       |
| 1.5.3. Síntomas y signos por diseminación intratorácica                       | 25       |
| 1.5.4. Síntomas y datos de laboratorio que indiquen metástasis extratorácicas | 26       |
| 1.5.5. Síndromes paraneoplásicos  | 28       |
| 1.6. Pruebas de imagen  | 33       |
| 1.7. Diagnóstico  | 35       |
| 1.7.1. Diagnóstico histológico  | 35       |

|           |  |            |
|-----------|--|------------|
| 1.7.2.    | Valoración del nódulo pulmonar solitario . . . . .             | 36         |
| 1.7.3.    | Cribado poblacional . . . . .                                  | 43         |
| 1.7.4.    | Estadificación . . . . .                                       | 46         |
| 1.8.      | Tratamiento . . . . .  | 52         |
| 1.8.1.    | Enfermedad precoz . . . . .                                    | 55         |
| 1.8.2.    | Enfermedad localmente avanzada . . . . .                       | 57         |
| 1.8.3.    | Enfermedad avanzada . . . . .                                  | 59         |
| 1.8.4.    | Carcinoma broncogénico microcítico . . . . .                   | 64         |
| <b>2.</b> | <b>Justificación</b>   | <b>65</b>  |
| <b>3.</b> | <b>Objetivos</b>   | <b>69</b>  |
| <b>4.</b> | <b>Material y Método</b>                                       | <b>71</b>  |
| 4.1.      | Análisis Estadístico . . . . .                                 | 74         |
| <b>5.</b> | <b>Resultados</b>  | <b>77</b>  |
| 5.1.      | Incidencia, características clínicas y supervivencia . . . . . | 77         |
| 5.2.      | Síntomas y motivos de consulta . . . . .                       | 85         |
| 5.3.      | Demoras en el diagnóstico y tratamiento . . . . .              | 90         |
| <b>6.</b> | <b>Discusión</b>   | <b>97</b>  |
| 6.1.      | Incidencia, características clínicas y supervivencia . . . . . | 97         |
| 6.2.      | Síntomas y motivos de consulta . . . . .                       | 101        |
| 6.3.      | Demoras en el diagnóstico y tratamiento . . . . .              | 106        |
| 6.4.      | Limitaciones . . . . .   | 112        |
| <b>7.</b> | <b>Conclusiones</b>  | <b>115</b> |

**Bibliografía**

**117**



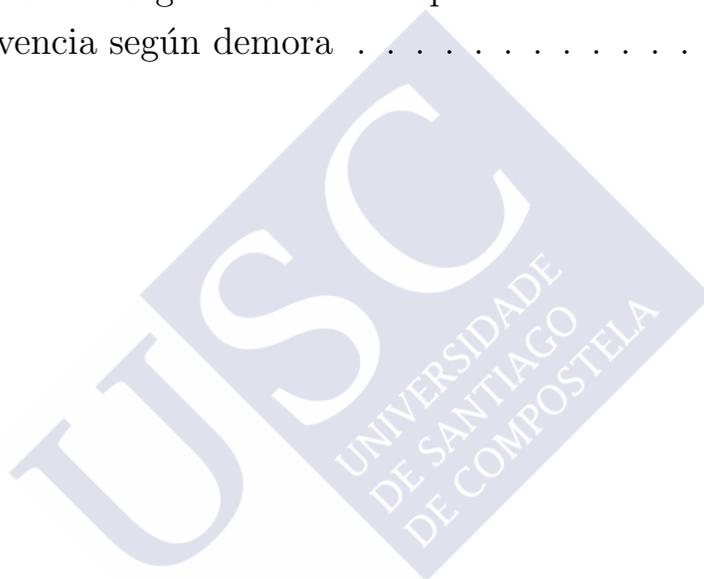


# Índice de tablas

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Defunciones según localización tumoral y sexo. Año 2000 . . . . .                        | 5  |
| 1.2. Clasificación de la OMS de los tumores pulmonares . . . . .                              | 20 |
| 1.3. Porcentajes de frecuencia de síntomas y signos iniciales en el cáncer de pulmón. . . . . | 23 |
| 1.4. Agrupación de la clasificación TNM por estadios . . . . .                                | 47 |
| 1.5. Definiciones TNM de acuerdo con la última revisión de 1997 . . . . .                     | 48 |
| 1.6. Agrupación de la clasificación TNM por estadios . . . . .                                | 49 |
| 1.7. Definiciones TNM de acuerdo con la última revisión de 2009 . . . . .                     | 50 |
| 1.8. Supervivencia en el Reino Unido . . . . .  | 54 |
| 5.9. Incidencia (casos/100.000 habitantes /año) . . . . .                                     | 77 |
| 5.10. Características demográficas y comorbilidad . . . . .                                   | 78 |
| 5.11. Diagnóstico, presentación clínica, tratamiento y supervivencia . . . . .                | 79 |
| 5.12. Análisis de la supervivencia . . . . .  | 84 |
| 5.13. Síntoma inicial. . . . .  | 85 |
| 5.14. Síntomas de consulta. . . . .   | 86 |
| 5.15. Correlación entre síntoma inicial y de consulta . . . . .                               | 87 |

---

|  |    |
|--|----|
| 5.16. Síntoma inicial de acuerdo con la edad . . . . .     | 88 |
| 5.17. Síntoma de consulta de acuerdo con la edad . . . . . | 89 |
| 5.18. Características según Demora Consulta Especializada  | 91 |
| 5.19. Características según Demora Diagnóstico . . . . .   | 92 |
| 5.20. Características según Demora Tratamiento . . . . .   | 93 |
| 5.21. Características según Demora Hospitalaria . . . . .  | 94 |
| 5.22. Supervivencia según demora . . . . .                 | 96 |



# Índice de figuras

|   |    |
|---|----|
| 1.1. Mortalidad masculina por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid en relación con el resto de España . . . . . | 6  |
| 1.2. Mortalidad femenina por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid en relación con el resto de España            | 6  |
| 1.3. Relación entre el consumo de cigarrillos y mortalidad por cáncer de pulmón en hombres y mujeres en USA           | 9  |
| 1.4. Algoritmo recomendado para pacientes con nódulos subcentimétricos $< 8$ mm . . . . .                             | 41 |
| 1.5. Algoritmo recomendado para pacientes con nódulos que midan de 8 a 30 mm . . . . .                                | 42 |
| 4.6. Área del CHOP . . . . .  | 71 |
| 5.7. Supervivencia en función de la histología . . . . .  | 80 |
| 5.8. Supervivencia en función de la edad . . . . .  | 81 |
| 5.9. Supervivencia en función del sexo . . . . .  | 82 |
| 5.10. Supervivencia en función de estadíos CPCP . . . . .   | 83 |
| 5.11. Supervivencia en función de estadíos CPNCP . . . . .  | 83 |



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Generalidades

El cáncer de pulmón es un importante problema internacional de salud pública. En nuestro país es en la actualidad el tumor más frecuente en varones y es la principal causa de muerte atribuida a cáncer. A pesar de los avances realizados en el tratamiento a lo largo de las últimas décadas, la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón es todavía pobre. La tasa de supervivencia al año mejoró del 34 % en 1975 al 41 % en 1996; sin embargo la tasa de supervivencia a los cinco años para todos los estadios combinados es de sólo el 14 %. Las tasas de supervivencia a los cinco años están alrededor del 50 % para los pacientes con enfermedad localizada, del 20 % con enfermedad regional y del 2 % para aquellos pacientes con enfermedad metastásica.

Aproximadamente sólo un 15 % de los cánceres de pulmón son diagnosticados cuando aún están localizados. La prevención y la detección precoz del cáncer de pulmón han demostrado ser difíciles. Los métodos de cribado poblacional con radiografía de tórax,

citología de esputo y fibrobroncoscopia han mostrado una eficacia limitada. En el futuro, estudios radiológicos más sensibles, como la tomografía computerizada helicoidal de dosis bajas, o los marcadores moleculares en materiales de biopsia o en esputo podrían ser de valor en el screening del cáncer de pulmón.

La solución para el problema del cáncer de pulmón requiere de los esfuerzos combinados de investigadores y clínicos, así como de la educación social sobre los factores de riesgo, aclarando los mecanismos de la enfermedad y mejorando la atención clínica.

Los tratamientos locales y sistémicos (cirugía, radioterapia y quimioterapia) pueden mejorar la supervivencia del cáncer de pulmón. Sin embargo, la opción terapéutica más adecuada depende de una correcta estadificación del tumor previa a la instauración del tratamiento. En los pacientes con enfermedad más avanzada, un abordaje multidisciplinario, con valoraciones y recomendaciones del cirujano, el oncólogo médico y el radioterapeuta, es la mejor manera de alcanzar un tratamiento óptimo.

En el futuro, el conocimiento de los cambios moleculares que predisponen al desarrollo de la enfermedad puede llevar a estrategias de quimioprevención o a tratamientos dirigidos a alteraciones genéticas. En la actualidad, se están llevando a cabo numerosos ensayos clínicos alrededor del mundo, en el intento de entender mejor y evaluar diferentes combinaciones de tratamientos multidisciplinarios.

## 1.2. Epidemiología

Adler publicó (1912) un libro titulado *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi*, donde recogió todos los casos de cáncer de pulmón publicados en la literatura mundial. Sólo pudo verificar 374 casos [1].

Hace 60 años todavía se estimaba que el carcinoma broncogénico era una enfermedad poco común, pero desde la década de los ochenta se ha convertido en el tumor más frecuente a nivel mundial. Se estima que el cáncer de pulmón constituye el 12.8% de todos los tumores diagnosticados en el mundo [2].

La asociación epidemiológica entre tabaco y cáncer de pulmón fue demostrada en los años 50, produciéndose el reconocimiento por las autoridades sanitarias una década después. Debido a la elevada mortalidad de esta enfermedad y a la evidente relación con el consumo de tabaco, el cáncer de pulmón constituye una de las principales causas de muerte evitable a nivel mundial.

En el mundo, el cáncer de pulmón presenta una clara distribución geográfica y por sexos en estrecha relación con el consumo de tabaco. De esta forma, en 1990 las mayores tasas de incidencia se registraban en países como Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, y las más bajas en India, Uganda y Mali [2]. La incidencia en mujeres es más alta en USA, Canadá, Dinamarca e Inglaterra, mientras que en países como Francia, Japón o España presentan valores

más bajos debido al reciente aumento en la prevalencia del hábito tabáquico en el sexo femenino. En 1999 la tasa de incidencia en hombres del cáncer de pulmón en los países en vías de desarrollo era de 14,1 por 100.000 frente a una tasa de 71,4 por 100.000 en los países desarrollados. Para las mujeres la tasa de incidencia es de 5,1 por 100.000 en países en vías de desarrollo y de 21,2 por 100.000 en países desarrollados [3]. Las cifras en los países en vías de desarrollo pueden subestimar las reales, ya que muchos casos pueden ser no diagnosticados o no declarados en áreas donde la cobertura sanitaria es precaria. Una excepción a la falta de datos es China, donde se han hecho grandes estudios epidemiológicos en cáncer de pulmón. Liu y colaboradores estimaron que cerca de 800.000 hombres chinos morirían de cáncer de pulmón en 1998 [4]. Otros han predicho que en China, donde reside un tercio de la población fumadora del mundo, habrá millones de muertes anuales por cáncer de pulmón hacia la mitad del siglo XXI [5].

En España los tumores más frecuentes son el carcinoma broncogénico seguido de lejos por el colorrectal para hombres, y el cáncer de mama y el colorrectal en mujeres (tabla 1.1). El cáncer de pulmón en España supone 18.500 casos nuevos al año y fue el responsable de 17.000 muertes en el 2003 [6]. Es mucho más frecuente entre los hombres españoles que entre las mujeres, como posible reflejo del retraso en la adquisición del hábito de fumar tabaco por parte de las mujeres y por un menor riesgo laboral. Sin embargo la tendencia del consumo de tabaco de las mujeres españolas empieza a mostrar su efecto en la evolución observada en los últimos años.

| Todas las edades |                      |        |                    |       |
|------------------|----------------------|--------|--------------------|-------|
|                  | Hombres              |        | Mujeres            |       |
| 1º               | Pulmón               | 15.432 | Mama               | 5.663 |
| 2º               | Colorrectal          | 6.448  | Colorrectal        | 5.184 |
| 3º               | Próstata             | 5.448  | Tum. mal definidos | 2.629 |
| 4º               | Estómago             | 3.741  | Estómago           | 2.340 |
| 5º               | Tum. mal definidos   | 3.300  | Páncreas           | 1.920 |
| 6º               | Vejiga               | 3.189  | Pulmón             | 1.876 |
| 7º               | Páncreas             | 2.069  | Útero              | 1.800 |
| 8º               | Cav. bucal y faringe | 1.833  | Ovario             | 1.755 |
| 9º               | Laringe              | 1.768  | Leucemias          | 1.255 |
| 10º              | Hígado primario      | 1.722  | LNH                | 1.101 |
| 11º              | Leucemias            | 1.608  | Encéfalo           | 959   |
| 12º              | Esófago              | 1.553  | Vesícula           | 904   |
| 13º              | LNH                  | 1.234  | Mieloma            | 784   |
| 14º              | Encéfalo             | 1.224  | Vejiga             | 720   |
| 15º              | Riñón                | 1.097  | Hígado primario    | 649   |

Tabla 1.1: Cifras de defunciones según localización tumoral y por sexo en el año 2000 (tomado de López-Abente et al., 2003)

La mortalidad por cáncer de pulmón en nuestro país muestra una mayor heterogeneidad en hombres que en mujeres. Las tasas más altas se concentran en el suroeste (Cádiz y Sevilla) y en provincias del norte (Asturias y Vizcaya). Sorprende la alta mortalidad femenina en Canarias. En el análisis de la evolución de la mortalidad se observa que experimentó una ralentización en el ritmo de crecimiento a partir de 1988, y en 1994 comenzó a descender un 0,35% anual. Sin embargo existen comunidades autónomas en las que no se ha interrumpido el ascenso como son Aragón, Castilla y León, Murcia, Navarra y La Rioja. Es destacable el fuerte descenso sufrido en el País Vasco (un 2% anual). En las mujeres se está produciendo un aumento de la mortalidad a un ritmo anual del 2,4% desde 1990, especialmente en Aragón, Castilla y León, País Vasco y la Comunidad valenciana [7] (figuras 1.1 y 1.2).

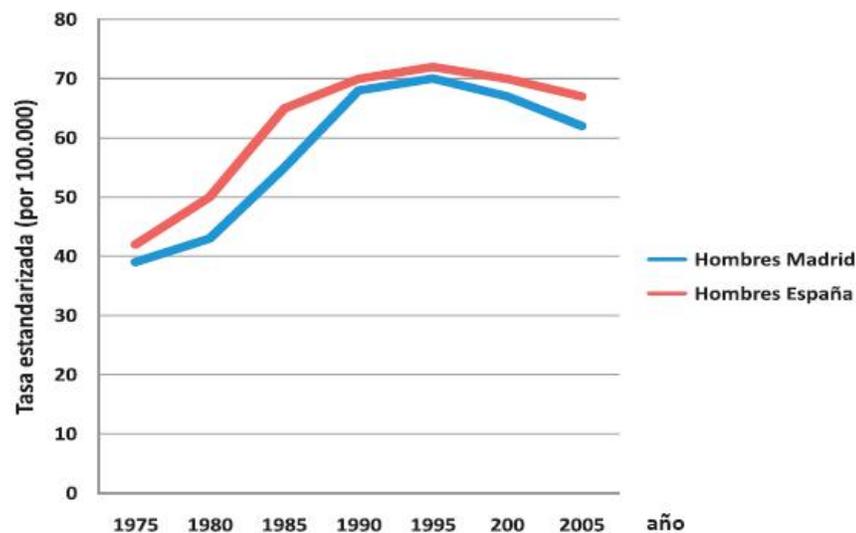


Figura 1.1: Evolución de la mortalidad masculina por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid en relación con el resto de España (tomado del Informe del Estado de Salud de la Comunidad de Madrid)

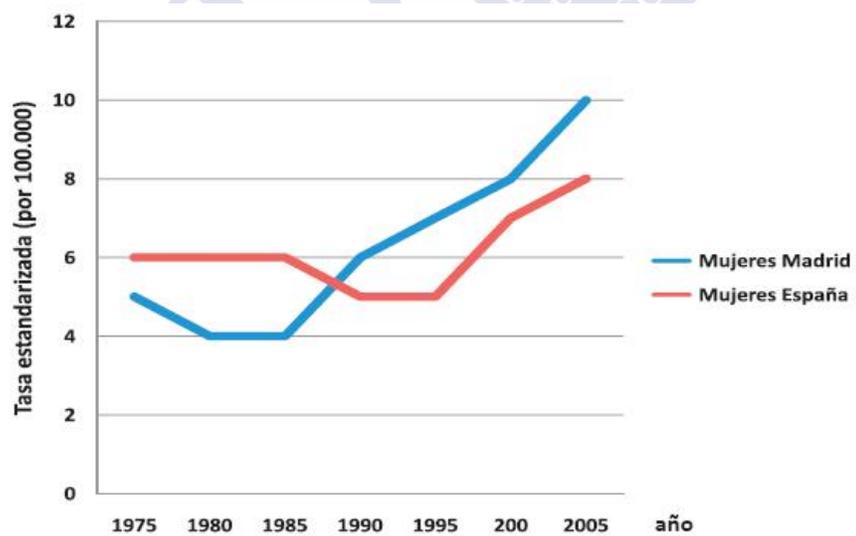


Figura 1.2: Evolución de la mortalidad femenina por cáncer de pulmón en la Comunidad de Madrid en relación con el resto de España (tomado del Informe del Estado de Salud de la Comunidad de Madrid)

### 1.3. Riesgo de cáncer de pulmón

Aunque las causas de cáncer de pulmón son casi exclusivamente ambientales, existe con toda probabilidad una diferencia individual en la susceptibilidad a los agentes carcinógenos respiratorios. El riesgo de desarrollar la enfermedad vendría dado por la relación entre la exposición a agentes etiológicos o protectores y la susceptibilidad individual a esos agentes. La etiología es pues multifactorial y existen interacciones sinérgicas entre los diferentes factores de riesgo como ocurre entre el consumo de tabaco y la exposición al asbesto. Dados la multiplicidad de los factores de riesgo, una pregunta práctica sería cual es la contribución relativa de cada uno de ellos en el desarrollo del cáncer de pulmón, y dada la interacción entre ellos, la suma de riesgos atribuibles puede superar el 100 %. En Estados Unidos, el tabaquismo activo sería responsable de un 90 % de los carcinomas broncogénicos; la exposición a agentes carcinógenos ocupacionales lo serían en 9 al 15 %; el contacto con gas radón estaría relacionado con un 10 % [8], y la polución atmosférica con quizás un 1 o 2 % [9]. La contribución de los factores nutricionales no puede ser estimada aún de forma precisa.

#### 1.3.1. Agentes carcinógenos

##### Tabaquismo

En el humo del tabaco hay más de 4000 compuestos de los cuales alrededor de 50 tienen reconocida capacidad para generar cáncer, destacando el benceno, el cloruro de vinilo, el benzopireno, el formal-

dehído, la hidracina, el nitropropano, las nitrosaminas y el uretano. Los productos de degradación de éstas y otras sustancias derivadas del humo del tabaco se detectan en la orina de los fumadores [10], confirmándose así su absorción por el organismo. Sabemos que los carcinógenos del tabaco poseen la capacidad de ocasionar alteraciones genéticas en humanos, incluso desde fases tempranas de la exposición, y disponemos de las pruebas obtenidas en estudios experimentales sobre modelos animales, que confirman al tabaco como causa de cánceres pulmonares y en otras localizaciones. La nicotina, principal responsable del efecto adictivo del tabaco, podría tener también un cierto efecto carcinogénico.

### **Tabaquismo activo**

Existen suficientes datos epidemiológicos procedentes de estudios prospectivos del tipo casos-controles y de cohortes, que demuestran en seres humanos el papel fundamental del tabaquismo activo en la génesis del cáncer de pulmón [11]. El riesgo está claramente relacionado con la duración del hábito y la intensidad del consumo, de manera que en fumadores de más de un paquete diario la posibilidad de padecer cáncer de pulmón puede ser hasta 25 veces superior a la de los no fumadores [12]. Por otra parte, sabemos que el abandono del tabaco conlleva una disminución progresiva de dicho riesgo [11, 12]. Sin embargo, incluso en periodos de abstinencia de más de 40 años, el riesgo de padecer un cáncer de pulmón es todavía mayor entre los antiguos fumadores frente a los que nunca han fumado [13]. A un nivel más amplio se ha observado como las curvas de incidencia o mortalidad por cáncer de pulmón han evolucionado

en diferentes países de manera paralela a la evolución del hábito tabáquico, pero con varias décadas de retraso (figura 1.3) [14].

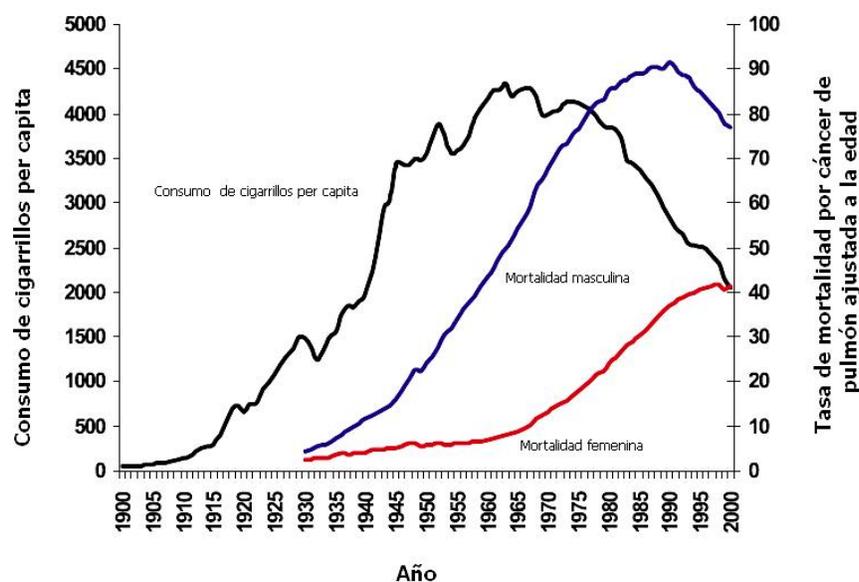


Figura 1.3: Relación entre el consumo de cigarrillos y mortalidad por cáncer de pulmón en hombres y mujeres en USA (tomado de la American Cancer Society)

Se ha establecido una relación clara entre el tabaquismo y todos los tipos histológicos mayores de carcinoma broncogénico. A pesar de la importante investigación realizada, los mecanismos que llevan al desarrollo de los diferentes tipos de cáncer de pulmón no son bien conocidos. En un metaanálisis realizado sobre 48 estudios se comprobó que el riesgo relativo de fumadores o exfumadores fue 3,22 (IC:2,62-3,98) para el diagnóstico de adenocarcinoma, de 5,64 (IC:4,15-7,67) para el carcinoma de células grandes, de 11,3 (IC:9,93-13,5) para los carcinomas escamosos y de 12,9 (IC: 9,79-17,1) para el carcinoma microcítico [15]. En las primeras décadas de la epidemia del cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide era

el tipo histológico más frecuente seguido del carcinoma de células pequeñas. A partir del final de la década de los setenta se inició un aumento del adenocarcinoma, siendo en la actualidad el tipo más frecuente en países como USA y Japón [16]. Este cambio se ha relacionado con el uso de cigarrillos con filtro que permiten en las inhalaciones más profundas la llegada de pequeñas partículas a la periferia del pulmón y con el mayor consumo de cigarrillos bajos en alquitrán que tienen una elevada concentración de N-nitrosaminas, capaces de producir adenocarcinomas en animales de experimentación [11, 14].

En España, según los datos de la encuesta Nacional de Salud, se está produciendo una disminución de los hombres fumadores y una estabilización de la tasa de fumadoras en cifras que en el 2001 eran del 42,1 % y del 27,2 % en hombres y mujeres respectivamente.

### **Tabaquismo pasivo**

Se entiende como tal a la exposición de los no fumadores al humo del tabaco del ambiente, que para ser significativa se requiere que tenga lugar en espacios cerrados. Es conocido que las personas fumadoras pasivas presentan alteraciones genéticas similares a las encontradas en fumadores activos, y que los llamados marcadores biológicos de exposición al humo de tabaco ambiental se hallan en estos individuos en concentraciones más altas que en la población no expuesta [17]. Además el humo de tabaco ambiental induce tumores en animales de laboratorio. Se calcula que entre el 40 y el 70 % de niños y adultos inhalan involuntariamente humo de taba-

co en su domicilio y centro de trabajo [17, 18]. Para algunos autores casi la cuarta parte de los casos de carcinoma broncogénico en no fumadores pueden ser atribuidos al tabaquismo pasivo. Diversos metaanálisis han hallado que las parejas no fumadoras de personas fumadoras activas presentan un riesgo relativo de sufrir un cáncer de pulmón entre 1,23 y 1,25, que es significativamente mayor al de los individuos no expuestos [19, 20]. Al igual que en los fumadores activos, existe una relación directa entre la duración y la intensidad de la inhalación pasiva del humo del tabaco y la posibilidad de desarrollar un cáncer de pulmón [19]. También se ha visto que con el paso del tiempo, las personas que dejaron de estar expuestas reducen el riesgo de padecer la enfermedad.

Teniendo en cuenta los estudios disponibles tanto la EPA (Environmental Protection Agency) estadounidense en 1992 [21] como la IARC (Internacional Agency for Research on Cancer) en 2002 [22], afirman que la exposición involuntaria al humo del tabaco es causa de cáncer de pulmón en seres humanos.

### **Factores ocupacionales**

El grupo de agentes cancerígenos que pueden hallarse en el ambiente laboral se considera la segunda causa en importancia del cáncer de pulmón. Entre el 9 y 15% de los tumores diagnosticados en hombres y en torno al 5% de los desarrollados por mujeres, pueden ser atribuidos a la inhalación de agentes cancerígenos en el

medio laboral [11]. Existen diversos agentes definitivamente asociados con el cáncer de pulmón reconocidos por la IARC, aunque en la práctica no es sencillo conocer de forma precisa cual es el papel que juegan cada uno de ellos dado que los estudios que lo evalúan presentan con frecuencia limitaciones como la dificultad para diferenciar los efectos de los carcinógenos a los que están expuestos simultáneamente, la combinación de riesgos cuando se añade el consumo de tabaco, el largo periodo que transcurre entre la exposición y la aparición del tumor y la general escasez de información por parte de las empresas de los riesgos a los que los trabajadores están sometidos.

Entre 1990 y 1993, alrededor de 32 millones de trabajadores de la Unión Europea, un 23 % del total, y 3 millones de trabajadores en España, un 25,4 % de la totalidad, estaban expuestos en su medio laboral a sustancias carcinógenas. En España un 4 % de las muertes por cancer ocurridas en 1991 fueron por inhalación de carcinógenos ocupacionales, correspondiendo un 65 % a cáncer de pulmón.

Por la información disponible, parece muy probable que el asbesto, las radiaciones ionizantes y el humo del tabaco ambiental sean los agentes que en mayor medida puedan inducir la aparición de un carcinoma broncogénico en los trabajadores.

El **asbesto** es considerado como el carcinógeno ocupacional más importante, habiéndose relacionado un 4 % de los cánceres de pulmón en España con este mineral [24], que actúa de manera sinérgica con

el consumo de tabaco. El tumor es más frecuente tanto en los trabajadores expuestos directamente en minas e industrias (textiles, talleres de automóviles, cementos, aislantes, astilleros, etc.), como en las personas que han tenido un contacto directo con el asbesto en el domicilio. Estudios realizados exclusivamente en trabajadores no fumadores indican un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón entre 1,1 y 15,0 [25]. La posibilidad de desarrollar el tumor está relacionada con el empleo de fibras anfíbolos (crocidolita, amosita, y antrofilita) y con la intensidad y duración de la exposición al mineral [26], apareciendo la enfermedad de 30 a 40 años después del contacto inicial [11].

El **radón** es un gas inerte que procede de la desintegración del radio, el cual a su vez es producto de la desintegración del uranio 238. Se encuentra en la mayoría de los suelos y son los trabajadores de minas subterráneas, bodegas, cuevas, túneles, etc., los que inhalan una mayor cantidad. Estudios realizados en mineros no fumadores constatan un incremento del riesgo de sufrir cáncer de pulmón entre 1,9 y 29,2, en relación directa con la intensidad de la exposición [25], y un descenso del mismo cuando se abandona el trabajo. Se conoce también que existe un efecto sinérgico con el consumo de tabaco [26].

El **tabaquismo pasivo** es probablemente el carcinógeno del medio laboral con el que tienen contacto una mayor cantidad de trabajadores, alrededor de un 60 % [27], en especial los empleados de hostelería. Según estudios realizados exclusivamente en el mundo laboral, se ha estimado que los trabajadores no fumadores expuestos

al humo del tabaco tienen un riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón entre 1,16 y 1,39 [28]. El incremento del riesgo es pequeño, pero relevante dada la elevada población que fuma pasivamente en su trabajo.

La exposición laboral a diversos metales, especialmente arsénico inorgánico, níquel, cromo y berilio incrementan la posibilidad de padecer cáncer de pulmón dependiendo de la intensidad del contacto. En el caso del arsénico, en estudios realizados en personas no fumadoras, el riesgo relativo sería de 1,2 a 4,4 [25].

La exposición a **sílice cristalina** puede tener lugar en minas, túneles, trabajos con chorros de arena, etc. La IARC lo considera un agente cancerígeno y cuantifica el riesgo relativo en 2,2 (IC: 2,1-2,4) [29]. Sin embargo los problemas metodológicos encontrados en algunos estudios incluidos y el papel jugado simultáneamente por otros cancerígenos (tabaco, radiación, fibrosis secundaria a la inhalación de sílice), mantienen algunos interrogantes sobre la carcinogenicidad de la sílice.

### **Radón en el interior de los edificios**

El gas radón se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre y, como ocurría en las minas, puede detectarse en el interior de las viviendas, aunque en una cuantía 50-100 veces inferior [11]. La posibilidad de sufrir cáncer de pulmón parece estar

directamente relacionada con los niveles del gas y el tiempo de exposición, considerándose actualmente que, en base a datos biológicos y epidemiológicos, el modelo de riesgo por inhalación de radón es lineal, sin que exista un umbral de seguridad [30]. En Europa se ha estimado que el radón puede ser la causa de un 9 % de los casos de cáncer de pulmón [31].

### 1.3.2. Predisposición genética

Existen diferentes trabajos, fundamentalmente del tipo caso-control, que muestran en el cáncer de pulmón unos incrementos de riesgo, Odds Ratio (OR), en torno a 2-3, y diferencias estadísticamente significativas, cuando existe agregación familiar [11], [32]. La susceptibilidad genética podría explicar, al menos parcialmente, la aparición de algunos casos de enfermedad en no fumadores, y que sólo un 10-15 % de las personas expuestas al humo del tabaco desarrollen el tumor.

Se están investigando activamente los mecanismos de susceptibilidad en que podría estar implicado algún gen poco frecuente pero de alta penetrancia, aún no identificado, y otros de baja penetrancia pero más frecuentes [32]. Los genes que modulan la respuesta del organismo frente a las sustancias cancerígenas (reparación de DNA y activación o inactivación de carcinógenos) se incluyen en este último grupo, y presentan polimorfismos que dan lugar a alteraciones en la estructura, función o niveles de los diferentes enzimas que codifican.

De esta manera, tendrían un riesgo más alto de padecer un carcinoma broncogénico, las personas portadoras de ciertas variantes de los enzimas activadores de carcinógenos (enzimas fase I), la ausencia de algunos enzimas detoxificantes de carcinógenos (enzimas fase II) y otros polimorfismos en genes reparadores de DNA.

Entre los enzimas de fase I, los más significativos son los derivados de los polimorfismos de los genes CYP (citocromo P450), que se sabe activan importantes procarcinógenos del humo del tabaco (nitrosaminas, benzopirenos, etc.) de manera que llegan a ser más reactivos y poseen mayor capacidad mutagénica. Existen diferentes variables alélicas del gen CYP, entre las que destacan CYP1A1 y CYP2D6. Respecto a la primera se han publicado metaanálisis que encuentran unas OR entre 1,27 y 2,36, con significación estadística en el límite [33, 34], pero referente a CYP2D6, los datos disponibles no lo asocian a una mayor posibilidad de padecer cáncer de pulmón.

Entre los enzimas fase II, la Glutation S-Transferasa (GST) es el más representativo, con más de 20 isoenzimas (GSTM1, GSTT2, GSTP1, etc.). Generalmente catalizan reacciones de conjugación, por ejemplo con hidrocarburos aromáticos policíclicos, para formar derivados más hidrosolubles y fácilmente eliminables. Se ha encontrado un modesto aumento del riesgo de cáncer de pulmón en las personas que carecen del enzima GSTM1, OR: 1,17 (IC: 1,07-1,27) [35]. En los estudios relativos a la ausencia de GSTT1, muestran resultados contradictorios.

La combinación de dos o más polimorfismos genéticos pertenecientes a la misma o distinta familia de enzimas parece asociarse al cáncer de pulmón.

Contamos además con un metaanálisis sobre genes reparadores de DNA implicados en la vía de reparación-escisión de nucleótidos que relaciona la presencia de algunos polimorfismos con una pequeña, pero significativa modificación del riesgo de sufrir cáncer de pulmón [36].

### 1.3.3. Agentes protectores

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta habitual de ciertos alimentos (frutas y verduras) pueden reducir la posibilidad de sufrir cáncer de pulmón entre el 20 y 33%. Las propiedades antioxidantes y antiproliferativas de diversas sustancias y micronutrientes asociados a estas dietas (carotenos, retinoides, etc.), en otros trabajos tal disminución de riesgo no ha alcanzado diferencia significativa o simplemente no se ha observado [11].

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud, no considera que dispongamos de evidencias suficientes a favor del papel protector que pudiera jugar la dieta en la génesis del cáncer de pulmón [38].

## 1.4. Histología

La última clasificación de tumores de pulmón de la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sido publicada en el año 2004, después de una conferencia de consenso celebrada en marzo de 2003 (tabla 1.2) [39]. De todos ellos, los tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas, que entre los cuatro suman el 99% de todos los cánceres de pulmón.

El **carcinoma epidermoide** se desarrolla en su gran mayoría en pacientes fumadores y afectan habitualmente a bronquios lobares o segmentarios desarrollándose de forma menos frecuente en la periferia del parénquima. Hasta hace poco tiempo era considerado el tipo histológico más frecuente, representando del 25 al 40% de todos los tumores pulmonares, pero últimamente está siendo desbancado por el adenocarcinoma que es en la actualidad el tumor de pulmón más habitual en muchos países del mundo. Histológicamente muestra células poligonales con puentes con o sin queratinización, dependiendo del grado de diferenciación. Ultraestructuralmente presentan filamentos intermedios de queratina en el citoplasma. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, son reactivos con queratinas de alto peso molecular, citoqueratina 5/6 y CEA.

El **adenocarcinoma** es un tumor epitelial maligno que forma glándulas con o sin producción de mucina. Su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo a lo largo de las dos últimas

décadas. Histológicamente pueden seguir cinco patrones diferentes:

1. Acinar. Forma acinos o túbulos de células cuboidales o columnares.
2. Papilar. Lo define la formación de papilas, que cuando son micropapilas el pronóstico es más desfavorable. Al igual que el acinar pueden ser bien, moderadamente o pobremente diferenciados.
3. Bronquioloalveolar. Las células revisten los alvéolos sin invasión del estroma, los vasos o la pleura. Son casi siempre neoplasias bien o moderadamente diferenciadas y pueden ser de tipo mucinoso, no mucinoso o mixto.
4. Sólido. Se debe demostrar mucina por técnicas inmunohistoquímicas en al menos cinco células tumorales en dos campos de gran aumento. Son pobremente diferenciados.
5. Mixto. El 80 % de los adenocarcinomas presentan varios patrones simultáneamente.

También se han descrito otras variedades menos frecuentes como el adenocarcinoma fetal, coloide, cistoadenocarcinoma, de células en anillo de sello y de células claras. Inmunohistoquímicamente es característica la expresión de marcadores epiteliales (AE1/AE3, CAM 5.2, EMA y CEA), así como de TTF-1.

|   |   |
|---|---|
| <p><b>TUMORES EPITELIALES MALIGNOS</b></p> <p><b>CARCINOMA EPIDERMÓIDE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Papilar</li> <li>– De células claras</li> <li>– De células pequeñas</li> <li>– Basaloide</li> </ul> <p><b>CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carcinoma de células pequeñas combinado</li> </ul> <p><b>ADENOCARCINOMA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenocarcinoma, subtipo mixto</li> <li>– Adenocarcinoma acinar</li> <li>– Adenocarcinoma papilar</li> <li>– Adenocarcinoma bronquioloalveolar           <ul style="list-style-type: none"> <li>· No mucinoso</li> <li>· Mucinoso</li> <li>· Mixto o indeterminado</li> </ul> </li> <li>– Adenocarcinoma sólido con producción de mucina           <ul style="list-style-type: none"> <li>· Adenocarcinoma fetal</li> <li>· Carcinoma coloide</li> <li>· Cistoadenocarcinoma mucinoso</li> <li>· Adenocarcinoma de células “en anillo de sello”</li> <li>· Adenocarcinoma de células claras</li> </ul> </li> </ul> <p><b>CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carcinoma de células grandes neuroendocrino           <ul style="list-style-type: none"> <li>· Carcinoma de células grandes neuroendocrino combinado</li> </ul> </li> <li>– Carcinoma basaloide</li> <li>– Carcinoma “linfoepitelioma-like”</li> <li>– Carcinoma de células claras</li> <li>– Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide</li> </ul> <p><b>CARCINOMA ADENOESCAMOSO</b></p> <p><b>CARCINOMA SARCOMATOIDE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Carcinoma pleomórfico</li> <li>· Carcinoma de células fusiformes</li> <li>· Carcinoma de células gigantes</li> <li>· Carcinosarcoma</li> <li>· Blastoma pulmonar</li> </ul> <p><b>TUMOR CARCINOIDE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Carcinoide típico</li> <li>· Carcinoide atípico</li> </ul> <p><b>TUMORES DE GLÁNDULA SALIVAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Carcinoma mucoepidermoide</li> <li>· Carcinoma adenoide quístico</li> <li>· Carcinoma epitelial-mioepitelial</li> </ul> <p><b>LESIONES PREINVASIVAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Carcinoma epidermoide <i>in situ</i></li> <li>· Hiperplasia adenomatosa atípica</li> <li>· Hiperplasia de células neuroendocrinas idiopática difusa</li> </ul> | <p><b>TUMORES MESENQUIMALES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Hemangioendotelioma epitelioide</li> <li>· Angiosarcoma</li> <li>· Blastoma pleura-pulmonar</li> <li>· Condroma</li> <li>· Tumor miofibroblástico congénito peribronquial</li> <li>· Linfangiomatosis pulmonar difusa</li> <li>· Tumor miofibroblástico inflamatorio</li> <li>· Linfangioleiomiomatosis</li> <li>· Sarcoma sinovial           <ul style="list-style-type: none"> <li>Monofásico</li> <li>Bifásico</li> </ul> </li> <li>· Sarcoma de la arteria pulmonar</li> <li>· Sarcoma de la vena pulmonar</li> </ul> <p><b>TUMORES EPITELIALES BENIGNOS</b></p> <p><b>PAPILOMAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Papiloma de células escamosas (exofítico, invertido)</li> <li>– Papiloma glandular</li> <li>– Papiloma mixto escamoso y glandular</li> </ul> <p><b>ADENOMAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenoma alveolar</li> <li>– Adenoma papilar</li> <li>– Adenoma de tipo glándula salival           <ul style="list-style-type: none"> <li>· Adenoma de glándulas mucosas</li> <li>· Adenoma pleomórfico</li> <li>· Otros</li> </ul> </li> <li>– Cistoadenoma mucinoso</li> </ul> <p><b>TUMORES LINFOPROLIFERATIVOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Linfoma B marginal de tipo MALT</li> <li>– Linfoma B difuso de células grandes</li> <li>– Granulomatosis linfomatoide</li> <li>– Histiocitosis de células de Langerhans</li> </ul> <p><b>MISCELÁNEA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hamartoma</li> <li>– Hemangioma esclerosante</li> <li>– Tumor de células claras</li> <li>– Tumores de células germinales           <ul style="list-style-type: none"> <li>· Teratoma maduro</li> <li>· Teratoma inmaduro</li> <li>· Otros tumores de células germinales</li> </ul> </li> <li>– Timoma intrapulmonar</li> <li>– Melanoma</li> </ul> <p><b>TUMORES METASTÁSICOS</b></p> |
|---|---|

Tabla 1.2: Clasificación de la OMS de los tumores pulmonares

En el 2011 la International Association for the Study of Lung Cancer, la American Thoracic Society y la European Respiratory Society diseñaron una nueva clasificación del adenocarcinoma de pulmón que recoge una aproximación integral de la lesión clínica, radiológica, molecular y patológica para un abordaje terapéutico más refinado [40].

El **carcinoma de células pequeñas** es un tumor epitelial maligno constituido por pequeñas células con escaso citoplasma y cromatina finamente granular, con nucleolo pequeño o poco aparente. La necrosis es extensa y el contaje mitótico elevado. El subgrupo carcinoma de células pequeñas combinado se refiere al mezclado con cualquier otro grupo histológico que constituya al menos un 10% del tumor. Esta neoplasia es de alto grado por definición y no se reconoce componente in situ. Inmunohistoquímicamente, las células son positivas para CD-56, cromogranina, sinaptofisina y TTF-1. En el estudio ultraestructural se demuestran gránulos neuroendocrinos.

El **carcinoma de células grandes** se trata de un tumor indiferenciado que no cumple los criterios de un epidermoide, de un adenocarcinoma o de un carcinoma de células pequeñas. El diagnóstico es por exclusión e histológicamente consisten en nidos o placas grandes de células poligonales con un núcleo vesiculoso con gran nucleolo. La variante neuroendocrina se caracteriza por un crecimiento en nidos o trabéculas, con empalizada periférica y rosetas. La diferenciación neuroendocrina se confirma inmunohistoquímicamente mediante la positividad a cromogranina, sinaptofisina, CD56, etc. La variante

basaloide presenta nódulos o trabéculas con empalizada periférica. El estroma presenta cambios hialinos o mucoides. Son frecuentes los quistes, la necrosis y las rosetas. La variante "linfoepitelioma-like" se caracteriza por un patrón sincitial de crecimiento, rodeado de un denso infiltrado de linfocitos maduros.

## 1.5. Sintomatología

El cáncer de pulmón es, desafortunadamente, descubierto tarde en su historia natural. En gran parte, esto refleja las peculiaridades de la anatomía pulmonar. Un nódulo pulmonar puede crecer durante un considerable periodo de tiempo y tener la posibilidad de producir metástasis a distancia, antes de producir algún síntoma.

### 1.5.1. Síntomas de inicio

La manifestación clínica inicial del cáncer de pulmón puede ser de tipo respiratorio, pero frecuentemente es constitucional o atribuible a enfermedad metastásica. En la tabla 1.3 se muestran los síntomas y signos de inicio de acuerdo a su frecuencia de presentación.

La tos es el síntoma más frecuente de presentación del cáncer de pulmón. Otros síntomas respiratorios incluyen la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis [41–43]. Los pacientes habitualmente presentan múltiples síntomas, tanto de tipo respiratorio como cons-

|                            | Porcentaje |
|----------------------------|------------|
| Tos                        | 17-21      |
| Hemoptisis                 | 12-21      |
| Dolor torácico             | 16-20      |
| Disnea                     | 2-12       |
| Disfonia                   | 3-5        |
| Síndrome de vena cava      | 1-3        |
| Anorexia y pérdida de peso | 5-7        |
| Dolor extratorácico        | 6-10       |
| Síntomas neurológicos      | 3          |
| Asintomáticos              | 2-5        |

Tabla 1.3: Porcentajes de frecuencia de síntomas y signos iniciales en el cáncer de pulmón.

titucional [41,42]. En una larga serie de enfermos se vio que el 27 % tenían síntomas en relación con el tumor primario, el 34 % presentaban síntomas sistémicos no específicos sugestivos de metástasis y el 32 % debutaban con síntomas específicos al sitio de metástasis [44]. El pronóstico en cáncer de pulmón ha sido relacionado claramente con la clase de síntomas de inicio. La supervivencia a los 5 años es superior en los pacientes asintomáticos (18 %) que en aquellos con síntomas relacionados con el tumor primario (12 %). Los pacientes con síntomas inespecíficos tienen una tasa de supervivencia a los 5 años del 6 %, y aquellos con síntomas indicativos de enfermedad metastásica no viven ninguno a los 5 años [44].

Además del retraso ocasionado por la aparición de los primeros síntomas, puede haber otras demoras en el reconocimiento de un cáncer de pulmón. A veces el paciente retrasa la consulta a su médico tras el primer aviso provocando demoras de 43 días de media (de

0 a 256 días) [45]. En otras ocasiones es el médico general el que no relaciona el síntoma inicial con el cáncer de pulmón provocando retrasos de 56 días de media (de 0 a 477 días) [45]. Por último el médico especialista puede tardar una media de 33 días en establecer un diagnóstico en un enfermo con cáncer de pulmón [45]. Como afectan estas demoras al pronóstico de la enfermedad no está claramente determinado. Diversos estudios no han encontrado relación entre los retrasos diagnósticos y terapéuticos y una peor supervivencia [46,47].

### 1.5.2. Síntomas causados por el tumor primario

La tos, la disnea, el dolor torácico y la hemoptisis pueden ser síntomas relacionados con el tumor primario. La **tos** es el síntoma más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, siendo más común en tumores de localización central. La **disnea** puede relacionarse a obstrucción de vía aérea con atelectasia, neumonía asociada, etc. El **dolor torácico** suele ser sordo, intermitente, de localización mal definida o de tipo pleurítico y bien localizado cuando el tumor invade la superficie pleural. La **hemoptisis** rara vez es severa y habitualmente consiste en un esputo manchado con sangre, siendo la radiografía de tórax anormal de forma usual en estos casos. Hay un 5% de pacientes con hemoptisis y radiografía normal que tienen un cáncer de pulmón [48], por ello a todos los enfermos con hemoptisis, mayores de 40 años y con hábito tabáquico, cuando tengan una radiografía normal se deberá continuar el estudio con un TAC o una fibrobroncoscopia [49].

### 1.5.3. Síntomas y signos por diseminación intratorácica

La diseminación tumoral intratorácica produce una variedad de síntomas y signos por extensión directa o por diseminación linfática, en relación a la invasión de nervios, pared torácica, estructuras vasculares y vísceras adyacentes.

La lesión del **nervio laríngeo recurrente**, que produce disfonía, ocurre entre el 2 y el 18 % de los casos. Es más frecuente en el lado izquierdo por razones anatómicas. La disfunción del **nervio frénico** puede detectarse en la radiografía de tórax por la elevación del hemidiafragma correspondiente y puede producir disnea. Los tumores en el vértice pulmonar pueden afectar al **plexo braquial**, habitualmente infiltrando la octava raíz cervical y la primera y segunda raíces torácicas produciendo dolor de localización específica. La lesión del **ganglio estrellado** de la cadena simpática produce el síndrome de Horner caracterizado por la típica triada de miosis, ptosis y anhidrosis facial.

La afectación de la **pleura** ocurre del 8 al 15 % de los cánceres pulmonares. Produce dolor intenso de tipo pleurítico y en ocasiones derrame pleural.

El cancer de pulmón produce del 46 al 75 % de todos los casos de **síndrome de vena cava superior**, siendo el tipo histológico más

frecuentemente involucrado, el carcinoma de células pequeñas [50]. Alrededor de un 15 % de los pacientes con cáncer de pulmón tienen afectación **cardíaca** en la autopsia, siendo el pericardio la estructura más frecuentemente infiltrada, causando derrame pericárdico o arritmias supraventriculares [51].

El agrandamiento de los ganglios subcarinales por diseminación tumoral linfática, puede ocasionar compresión del tercio medio del **esófago** produciendo disfagia. Ocasionalmente tumores primarios de tráquea pueden producir también una compresión esofágica.

#### 1.5.4. Síntomas y datos de laboratorio que indiquen metástasis extratorácicas

Alrededor de un tercio de los pacientes se presentan con síntomas causados por metástasis a distancia. Los órganos más frecuentes de metástasis son los huesos, el hígado, las glándulas suprarrenales, el cerebro, la médula espinal, los ganglios linfáticos y la piel.

El cáncer de pulmón puede metastatizar en cualquier **hueso**, aunque el esqueleto axial y los huesos largos proximales son los más afectados. El síntoma que producen es el dolor que puede estar presente hasta en el 25 % de los pacientes al inicio.

Las **metástasis hepáticas** aparecen con frecuencia en el cáncer de pulmón, aunque los test de función hepática no se alteran hasta

que son muy numerosas y grandes. Generalmente producen síntomas como debilidad y pérdida de peso.

La diseminación tumoral a **glándulas suprarrenales y ganglios linfáticos paraórticos** ocurre más frecuentemente en los carcinomas de células pequeñas. Suelen ser descubiertas durante la estadificación y rara vez producen una insuficiencia suprarrenal.

Las **metástasis intracraneales** aparecen en el 10 % de los cánceres de pulmón en su inicio. Menos frecuentes son las metástasis en la médula espinal. Las metástasis cerebrales producen dolor de cabeza, náuseas y vómitos, síntomas de focalidad neurológica, estados confusionales y alteración de la personalidad. El pulmón es el órgano de tumor primario en el 70 % de las metástasis cerebrales sintomáticas [52].

El sitio más común de **linfadenopatía** palpable es la fosa supraclavicular, que puede estar afectada del 15 al 20 % durante el curso de la enfermedad. La identificación de un ganglio palpable es de gran utilidad para el diagnóstico y estadificación del tumor de una forma tan sencilla como la punción y aspiración con aguja fina, procedimiento de baja morbilidad y alta sensibilidad [53].

### 1.5.5. Síndromes paraneoplásicos

Los síndromes paraneoplásicos son un grupo de alteraciones clínicas asociadas con enfermedades malignas que no están directamente relacionadas con efectos físicos del tumor primario o metastático [54]. Pueden aparecer en el 10 % de los carcinomas broncogénicos [55]. La intensidad de los síntomas paraneoplásicos no está relacionada con el tamaño del tumor primitivo y en algunos casos pueden preceder al diagnóstico del mismo. Otras veces pueden aparecer en los estadios finales de la enfermedad o presentarse como el primer signo de una recurrencia tumoral. El mecanismo exacto por el que ocurren los síndromes paraneoplásicos no se conoce completamente en todos los casos, pero en muchas ocasiones parecen estar relacionados con la producción de sustancias biológicamente activas, bien por el propio tumor, o bien en respuesta al tumor (por ejemplo, anticuerpos). Aunque hay infinidad de síndromes asociados a cáncer de pulmón, los más comunes se han agrupado en síndromes de tipo endocrino, osteoartropatía hipertrófica pulmonar y síndromes neurológicos.

### Síndromes endocrinos

La incidencia de **hipercalcemia** en enfermos con cáncer de pulmón varía desde el 2 al 6 % en el momento de la presentación, hasta del 8 al 12 % durante el curso de la enfermedad. Produce síntomas como náuseas y vómitos, dolor abdominal, poliuria, sed, deshidratación, confusión e irritabilidad. El carcinoma epidermoide es el tipo

histológico más frecuentemente asociado a hipercalcemia. Aunque pueden existir metástasis óseas, habitualmente se ha implicado como causa de la hipercalcemia a factores circulantes [56], en especial, se ha aislado de líneas celulares una proteína con actividad similar a la hormona paratiroidea [57]. Esta hormona "paratiroidea-related protein" (PTH-rP) aumenta la reabsorción ósea y explicaría la hipercalcemia. Los niveles séricos de PTH-rP pueden ser un indicador pronóstico válido y su elevación puede favorecer la aparición de metástasis óseas [58].

El **síndrome de la secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)** se produce por un aumento en los niveles de hormona antidiurética (ADH) que da lugar a una pérdida continua de sodio por la orina, lo cual provoca una hiponatremia y una disminución de la osmolaridad plasmática. Aunque niveles elevados de ADH se han podido encontrar en el 30 al 70 % [56] de cánceres de pulmón, sólo produce síntomas en el 1 al 5 % de los casos [59]. Estos síntomas incluyen confusión, disminución del nivel de conciencia y coma. Está habitualmente asociado al carcinoma de células pequeñas, aunque otros tumores pulmonares pueden producirlo. La elevación de la ADH puede provenir de una producción ectópica por las células tumorales [59] o de un estímulo inadecuado del barorreceptor periférico que provoca una exagerada liberación de ADH por el hipotálamo [60]. El síndrome se resuelve rápidamente en el 80 % de los pacientes con carcinoma microcítico tras tratamiento quimioterápico, pero con frecuencia recurre con la progresión tumoral [61].

El **síndrome de Cushing** se explica por una producción ectópica de hormona adrenocorticotropa (ACTH) por las células tumorales [56]. Hasta en el 50 % de los pacientes con cáncer de pulmón se puede detectar niveles elevados de ACTH [62], aunque puede haber pacientes con síndrome de Cushing y niveles normales de ACTH, lo cual se explica por la elevación de precursores de la ACTH como la proopiomelanocortina [63]. Las manifestaciones clínicas del síndrome, que consisten en debilidad, atrofia muscular, somnolencia, confusión, psicosis, cara de luna llena, alcalosis hipopotasémica e hiperglucemia, son encontradas en un número muy bajo de pacientes. Se ha descrito el síndrome en un 1 a un 5 % de los enfermos con carcinoma de células pequeñas [64], pero ocurre con más frecuencia en pacientes con carcinoides pulmonares, habiéndose diagnosticado hasta en un tercio de los mismos. La resección del tumor, si es posible, es el tratamiento más eficaz. La mayoría de los pacientes con carcinoma de células pequeñas y síndrome de Cushing se presentan en estadio de enfermedad extendida y tienen una pobre respuesta al tratamiento quimioterápico [56].

### **Osteoartropatía hipertrófica y acropaquias**

Las **acropaquias** son un alargamiento de las falanges terminales de los dedos de las manos y/o de los pies debido a la proliferación del tejido conectivo situado debajo de la matriz ungueal. La **osteoartropatía hipertrófica** es una alteración sistémica que produce una artropatía simétrica dolorosa que afecta normalmente

a codos, muñecas y rodillas y una hipertrofia del periostio de los huesos largos distales de los miembros. Las alteraciones histológicas de esta osteoartropatía consisten en hiperplasia vascular, edema y proliferación de fibroblastos y osteoblastos [65]. Tanto las acropaquias como la osteoartropatía hipertrófica se pueden presentar en cualquier tipo histológico de cáncer de pulmón, pero aparecen con más frecuencia en el carcinoma epidermoide y adenocarcinoma, y de forma menos habitual en el carcinoma de células pequeñas. El mecanismo exacto de producción de estas patologías no se conoce, habiendo surgido explicaciones por mecanismos neurogénicos, hormonales o vasculares [66]. Recientemente, se ha implicado en la patogénesis de estas entidades a la sobre expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), habiéndose detectado en estudios histoquímicos de tumores resecados un aumento de la expresión del RNA mensajero para el VEGF que sugiere una producción ectópica de las células tumorales [65].

Las acropaquias son mucho más frecuentes que la osteoartropatía hipertrófica, presentándose las primeras en la tercera parte de los pacientes [67]. Las acropaquias son además más frecuentes en mujeres que en hombres (40 % frente al 19 % respectivamente) y en pacientes con carcinomas no microcíticos respecto a los microcíticos (35 % y 4 % respectivamente) [67]. La osteoartropatía hipertrófica aparece en menos del 5 % de los carcinomas no microcíticos [68] y es excepcional en los microcíticos [69].

Ambos fenómenos pueden remitir tras un tratamiento curativo

del cáncer de pulmón, en especial tras el tratamiento quirúrgico del carcinoma no microcítico.

### Síndromes neurológicos

El diagnóstico de un síndrome neurológico paraneoplásico se realiza cuando se han descartado otras causas como alteraciones electrolíticas, enfermedad metastásica, infecciones y toxicidad secundaria al tratamiento. Incluyen entidades como el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS), la encefalopatía límbica, la polineuropatía, la degeneración cerebelar, la retinopatía y la neuropatía autonómica [70].

El **LEMS** es el síndrome neurológico más conocido, y en él los pacientes presentan de forma progresiva una debilidad de la musculatura proximal de las extremidades inferiores y en menor medida de las extremidades superiores. Los síntomas son más intensos por la mañana y mejoran a lo largo de día. Aunque la afección de la musculatura extraocular es rara, la ptosis palpebral se ve con frecuencia [71].

Los síndromes neurológicos se asocian casi exclusivamente con el carcinoma microcítico y afectan a no más del 5% de los pacientes [70]. Su severidad no se relaciona con el tamaño tumoral, de hecho son más frecuentes en enfermedad limitada [72].

El mecanismo de producción es autoinmune, debido a la presencia de anticuerpos antinúcleo neuronal tipo 1 (también conocidos como anticuerpos anti-Hu) [73]. El 20 % de los carcinomas microcíticos presentan niveles circulantes de estos anticuerpos, aunque sólo una minoría desarrollará el síndrome.

La respuesta de los síndromes neurológicos al tratamiento es variable [74]. En pequeñas series de pacientes con carcinoma microcítico, el pronóstico general era mejor en aquellos enfermos que presentaban LEMS frente a los que no lo hacían [75].

## 1.6. Pruebas de imagen

La radiografía simple de tórax juega un papel determinante a la hora de descubrir un cáncer de pulmón. En el paciente asintomático una alteración en la radiografía torácica puede dar la primera pista de la existencia de un cáncer pulmonar. En pacientes con síntomas relacionados con el tumor primitivo, la radiografía de tórax puede apoyar fuertemente la sospecha de un carcinoma pulmonar. Por último, en pacientes que debutan con síntomas sistémicos no específicos o síntomas sugestivos de enfermedad metastásica, la radiografía torácica ayudará a centrar rápidamente la atención en el tórax como el sitio más probable de tumor primario.

La apariencia radiológica del cáncer de pulmón en su presentación inicial puede ser variable. En general, los carcinomas broncogénicos

aparecen de forma ligeramente más frecuente en el lado derecho frente al izquierdo, y en lóbulos superiores frente a inferiores [76, 77]. Los tumores pueden aparecer centrales o periféricos, con un predominio de las localizaciones centrales en la presentación inicial. Se ha observado que hasta un 40 % de los hallazgos radiológicos asociados a cáncer de pulmón están relacionados con tumores centrales que producen obstrucción de vía aérea con atelectasia secundaria y consolidación parenquimatosa [78]. Los tumores periféricos se pueden presentar como un nódulo pulmonar solitario, como una masa pulmonar o como opacidades peor definidas.

La radiología torácica puede ser muy sugestiva de cáncer pulmonar, pero puede no serlo para la identificación de un tipo histológico concreto. Aunque tradicionalmente se ha pensado que el adenocarcinoma aparece habitualmente en localizaciones periféricas, también puede desarrollarse centralmente. Los carcinomas epidermoides afloran habitualmente en bronquios centrales y se extienden hacia el hilio y el mediastino, pero también se desarrollan en seno del parénquima pulmonar donde pueden llegar a cavitarse [79]. El carcinoma de células grandes se ve más habitualmente en localizaciones periféricas. Respecto al carcinoma de células pequeñas, se desarrolla habitualmente a nivel central e invade el hilio y el mediastino al igual que el carcinoma epidermoide, pero a diferencia de este, la presencia de enfermedad metastásica regional o a distancia es la norma en el momento del diagnóstico inicial.

## 1.7. Diagnóstico

### 1.7.1. Diagnóstico histológico

Existen variedad de técnicas para obtener una cantidad de tejido tumoral adecuada para establecer un diagnóstico. La elección de la más apropiada requiere habitualmente la opinión de neumólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos torácicos. En enfermos con tumores sugestivos de carcinoma no microcítico, en aparente estadio inicial y sin contraindicación quirúrgica, la toracotomía con finalidad diagnóstica y terapéutica puede ser una opción recomendable. En pacientes con probables carcinomas microcíticos o con carcinomas no microcíticos con posible enfermedad metastásica, el diagnóstico debe hacerse con el método menos invasivo disponible (toracocentesis en un derrame pleural, biopsia excisional de un ganglio periférico, broncoscopia, punción transtorácica con aguja, etc.) [80].

Hay diversas posibilidades disponibles cuando el tipo y el estadio tumoral son menos evidentes, que incluyen, la citología de esputo, la fibrobroncoscopia y la punción transtorácica. La **citología de esputo** es una técnica no invasiva que puede llegar a diagnosticar al 71 % de los tumores centrales, pero a menos del 50 % de los tumores periféricos. Además, se puede repetir de forma fácil tras un resultado negativo [80].

La **fibrobroncoscopia** (empleando lavados bronquiales, cepillados y biopsias) es con frecuencia la técnica de elección en pacientes con tumores centrales, presentando una sensibilidad del 88 % en

estos casos [81]. A pesar del empleo de la punción transbronquial guiada por radioscopia y por tomografía computerizada (TAC), la sensibilidad de la fibrobroncoscopia desciende a un 70 % en pacientes con lesiones periféricas de un diámetro inferior a 2 cms [81, 82]. El neumotórax y la hemorragia son complicaciones serias pero poco frecuentes de la punción transbronquial.

La **punción transtorácica con aguja** ha demostrado ser más sensible que la fibrobroncoscopia en pacientes con tumores periféricos y puede ser empleada cuando la punción transbronquial no es concluyente en enfermos no candidatos para cirugía [81]. De forma habitual, la punción transtorácica es guiada por TAC o radioscopia, y la asistencia de un patólogo aumenta el rendimiento diagnóstico. La complicación más habitual es el neumotórax, que aparece entre el 25 y el 30 % de los casos aunque rara vez requiere de la colocación de un drenaje torácico [82].

La toracoscopia video-asistida es la técnica más novedosa. Puede ser usada para biopsiar pequeños tumores periféricos, tumores pleurales o derrames pleurales con fines diagnósticos o de estadificación [83].

### 1.7.2. Valoración del nódulo pulmonar solitario

El nódulo pulmonar solitario (NPS) es una opacidad radiográfica, única, esférica, bien circunscrita que mide igual o menos de 3

cm de diámetro y está rodeada completamente por pulmón aireado, sin presencia de atelectasia, agrandamiento hilar o derrame pleural [84,95]. Además, dentro del NPS hay que distinguir a los nódulos subcentimétricos, que son aquellos que miden menos de 8 o 10 mm y que por su tamaño tienen menor probabilidad de ser malignos, son más difíciles de caracterizar por imagen y son difíciles de diagnosticar por punción.

La **frecuencia** de nódulos pulmonares en la población general es desconocida. Se estima que puede verse un nódulo pulmonar en 1 ó 2 radiografías por cada mil realizadas en un ámbito clínico [85]. La incidencia de nódulos en TAC realizada en adultos fumadores para el diagnóstico precoz puede llegar al 40 %, generalmente subcentimétricos [86].

El NPS puede corresponder a **etiologías** muy diversas, sin embargo la gran mayoría de ellos se pueden encuadrar en unas pocas entidades que incluyen neoplasias pulmonares, granulomas y hamartomas [87]. La prevalencia de malignidad varía entre el 5 y el 80 % según las diferentes series consultadas [86–88]. Entre los NPS malignos del 80 al 90 % corresponden a carcinomas [89], menos del 10 % serían metástasis de otro tumor primario y del 1 al 3 % corresponderían a carcinoides [89]. El 90 % de los nódulos benignos son granulomas o hamartomas que no presentan otro problema clínico que la diferenciación segura con un tumor [86].

## Diferenciación entre nódulos malignos y benignos

En cuanto a los **factores relacionados con el paciente**, la edad está fuertemente asociada con la malignidad<sup>90</sup>, al igual que la exposición al tabaco [90], como probablemente también lo esté la exposición a radiaciones, asbesto y otros cancerígenos.

De acuerdo al **aspecto radiológico**, el tamaño está intensamente relacionado con la malignidad. Los nódulos pulmonares benignos generalmente son menores de 20 mm [85,89,90] y en NPS detectados por TAC, la probabilidad de malignidad es mínima si miden menos de 5 mm y baja si miden menos de 10 mm [85]. Además, los nódulos esféricos con bordes nítidos son más frecuentemente benignos, mientras que cuando se observan bordes espiculados en la TAC, la probabilidad de malignidad supera el 80-90 % [85, 87]. Los nódulos benignos suelen ser sólidos, pero cuando la densidad radiológica del nódulo es de tipo "vidrio deslustrado", o mixta, con una parte sólida y otra semisólida, la probabilidad de malignidad aumenta [91]. La calcificación central, laminar o total se asocia a benignidad [?], mientras que los tumores malignos no presentan calcificación o ésta es excéntrica.

La **estabilidad** o crecimiento del NPS a lo largo del tiempo también es un factor importante. El tiempo de duplicación es el periodo de tiempo en que un nódulo dobla su volumen [85,89], lo cual supone un incremento del diámetro del 30 %. Los cánceres suelen tener un tiempo de duplicación entre 20 y 450 días, por tanto, la estabilidad radiológica durante 24 meses es criterio de benignidad, aunque con

ciertas limitaciones [85, 86, 89, 92]. Hay que tener en cuenta que la radiología simple puede no ser útil para el seguimiento de nódulos pequeños siendo la TAC mucho más precisa a la hora de detectar variaciones de tamaño de unos pocos milímetros [85, 86].

### **Técnicas para el diagnóstico de NPS**

La evaluación de la actividad metabólica del NPS a través de la **tomografía de emisión de positrones** tras la inyección de 18F-deoxi-D-glucosa (FDG-PET) ha sido una de las principales indicaciones de esta técnica. Los falsos negativos se asocian a mala técnica, nódulos de pequeño tamaño (el umbral de detección es de unos 7 mm) [93], tumores carcinoides, bronquioloalveolares, algunos adenocarcinomas e hiperglucemia. Los falsos positivos ocurren con más frecuencia, en relación con tuberculosis, neumonías, micosis y otras lesiones infecciosas e inflamatorias, siendo una técnica de elevada sensibilidad y más baja especificidad. La PET sería, por tanto, una técnica con elevada capacidad diagnóstica, aunque la gran mayoría de los estudios que evalúan este procedimiento en el diagnóstico del NPS adolecen de defectos metodológicos que restan calidad científica a los datos obtenidos [94].

Respecto a la **obtención de muestras citohistológicas** tenemos a nuestra disposición técnicas como la punción transtorácica con aguja fina guiada por TAC o radioscopia, la fibrobroncoscopia, la cirugía toracoscópica video-asistida y la toracotomía diagnóstico-

terapéutica. A estos procedimientos ya me he referido en el apartado sobre diagnóstico de cáncer de pulmón (véase apartado 1.7.2).

### **Algoritmos diagnósticos del NPS**

El manejo más adecuado de un NPS es problemático. Decisiones sobre la frecuencia y duración del seguimiento, así como de la indicación de los diferentes procedimientos diagnósticos, dependen de múltiples consideraciones que incluyen los factores de riesgo presentes, el tamaño y crecimiento del nódulo, la edad y comorbilidades del paciente.

En las figuras 1.4 y 1.5 se presentan dos algoritmos de decisión para NPS subcentimétricos y nódulos de mayor tamaño.

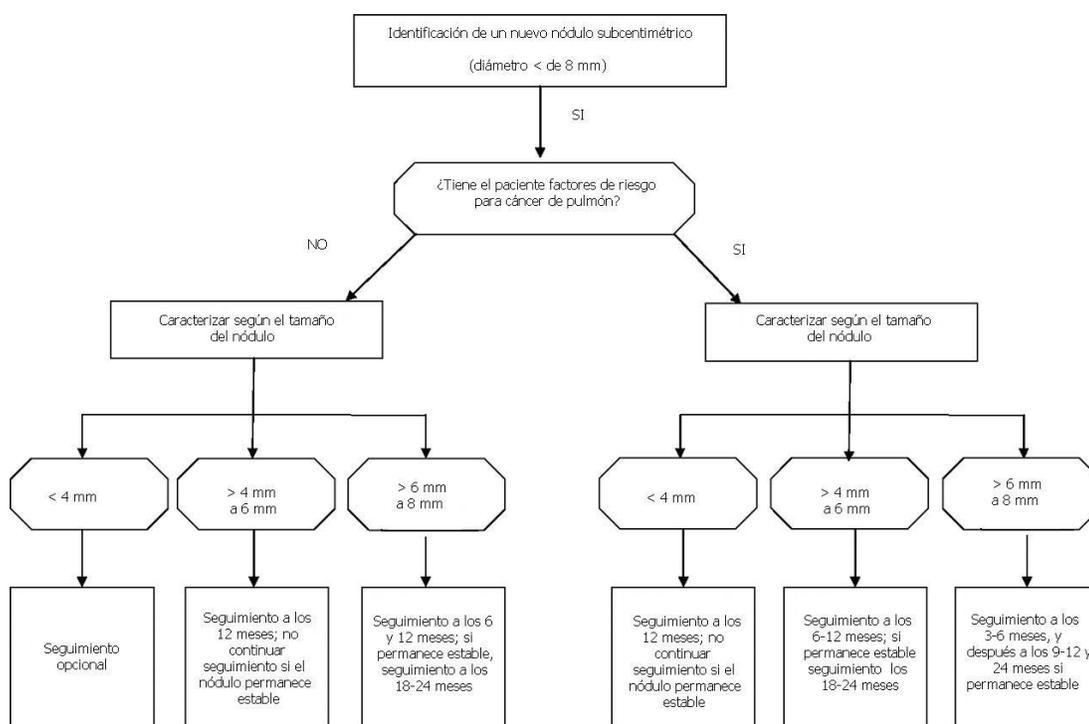


Figura 1.4: Algoritmo de manejo recomendado para pacientes con nódulos pulmonares subcentimétricos que midan  $< 8\text{ mm}$  (modificado de Gould et al.95)

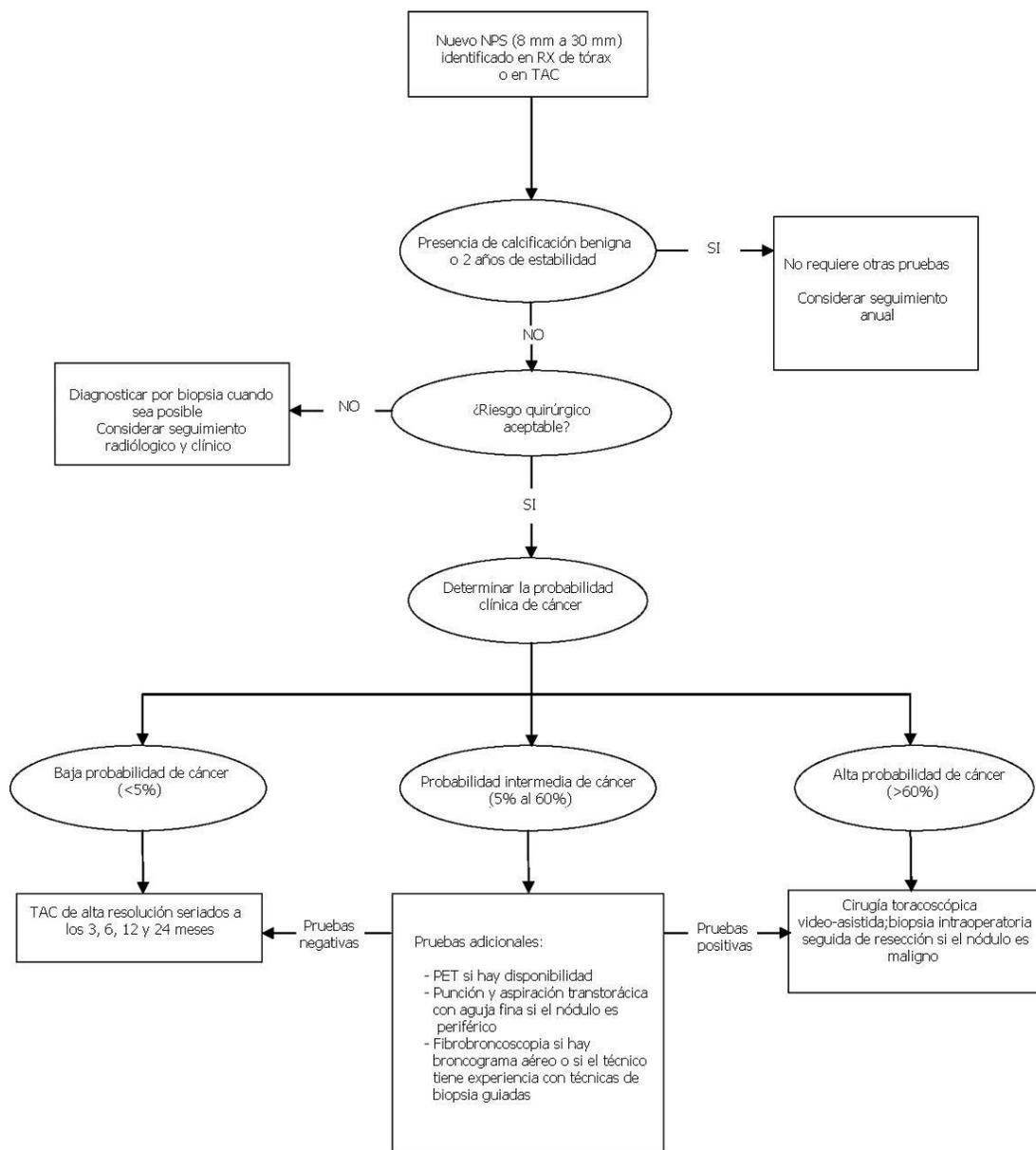


Figura 1.5: Algoritmo de manejo recomendado para pacientes con nódulos pulmonares que midan de 8 a 30 mm de diámetro (modificado de Ost et al.84)

### 1.7.3. Cribado poblacional

El diagnóstico precoz del cáncer de pulmón, constituye uno de los modos de mejorar el pronóstico del mismo, ya que al diagnosticar los casos en sus fases iniciales, resulta más factible conseguir un tratamiento curativo. Conseguir este diagnóstico precoz mediante cribado poblacional (traducción del término anglosajón "screening"), consiste en la aplicación de una prueba con vistas a detectar los casos cuando aún no han producido síntomas ni signos. El cribado poblacional ha demostrado su utilidad en cánceres como el de mama, cuello uterino, próstata o colon, pero hasta el momento su uso en el cáncer de pulmón resulta controvertido. Desde un punto de vista teórico, el carcinoma broncogénico reúne las condiciones indispensables para ser sensible a métodos de cribado, ya que puede ser diagnosticado antes de que produzca síntomas, y además se dispone de un tratamiento eficaz para aquellos casos que son diagnosticados precozmente.

La **radiografía de tórax**, con o sin **citología de esputo** fue la primera herramienta de cribado examinada. En la década de los setenta se realizaron cuatro grandes estudios randomizados en Estados Unidos y Checoslovaquia [96–99], en los que se incluyeron un total de 35.983 personas. Los resultados sugerían que el cribado poblacional con radiografía de tórax, unida o no a citología de esputo, no producía ningún efecto en la mortalidad por cáncer de pulmón, como recientemente ha sido confirmado en un metaanálisis [100].

A comienzos de la década de los noventa se desarrolló la **TAC de**

**baja radiación** (TACBR) que permite hacer un estudio completo a 20-50 miliamperios y en 15-20 segundos durante una apnea. Se ha demostrado que la TACBR tiene una sensibilidad y especificidad similar a la TAC convencional para la detección de nódulos pulmonares [101], lo cual ha despertado de nuevo el interés y entusiasmo por el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón mediante cribado poblacional. Se han realizado ya los primeros estudios observacionales, aunque no experimentales sobre la TACBR como herramienta de cribado [102–106], que aunque no presentan tasas de mortalidad por la ausencia de un grupo control, permiten extraer las primeras conclusiones:

- La TACBR detecta un mayor número de cánceres de pulmón que la radiografía simple de tórax.
- La mayoría de los cánceres detectados se encuentran en estadio I
- El número de nódulos no malignos detectados supera en mucho a los nódulos cancerosos, reflejando un bajo valor predictivo positivo.
- Sin embargo, la proporción de pacientes sometidos a biopsia es baja y la proporción de cánceres detectados en aquellos individuos sometidos a biopsia es alta, debido a que técnicas como las TACBR seriadas y la reconstrucción tridimensional reducen las tasas de falsos positivos.

Grandes estudios randomizados [107, 108] han evaluado el papel de cribado en el cáncer de pulmón de la TACBR.

Se ha propuesto el uso de **biomarcadores** detectados en esputo o aire exhalado como método de cribado poblacional en cáncer de pulmón, que en la actualidad están en periodo de investigación y no son de uso en la clínica habitual.

Otra de las áreas de mayor interés en el campo de los biomarcadores es la proteómica, que determina perfiles proteicos en los sueros de los pacientes con cáncer de pulmón que los diferencia de los individuos sanos o con patologías no neoplásicas. La proteómica es una técnica muy sofisticada y de difícil aplicación en la práctica clínica en su actual estado de desarrollo.

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, los resultados observados para el cribado de cáncer de pulmón con TC muestran muchas limitaciones. La principal es un valor predictivo positivo extremadamente bajo, lo que significa un número muy elevado de falsos positivos. Los falsos positivos exponen a los individuos a tratamientos innecesarios y nocivos, e incluso a la muerte. Aunque se espera que un programa de cribado poblacional tenga un bajo valor predictivo positivo, ya que el valor predictivo negativo es el parámetro clave, los resultados para el cáncer de pulmón parecen poco aceptables. Es más, la aproximación diagnóstica a un nódulo positivo implica un cierto riesgo de morbilidad. La opción más razonable es, a pesar de los resultados del NLST y de otros estudios con resultados prometedores como el I-ELCAP, no recomendar el cribado de cáncer de pulmón con TC. Es mejor aunar esfuerzos para que los profesionales sanitarios estén alerta sobre la

sintomatología del cáncer pulmonar, aumentando su entrenamiento y concienciando a los fumadores del riesgo que tienen de desarrollar cáncer pulmonar. Deberían dedicarse más recursos al consejo anti-tabáquico y a políticas de salud pública con el objetivo de evitar el inicio de consumo de tabaco en los jóvenes. Todo esto no debe impedir el desarrollo de nuevos estudios que definan en qué subgrupos de sujetos la tomografía de cribado sería coste-efectiva. Estos subgrupos podrían delimitarse por la cantidad de tabaco fumada en la vida (elevada), por el grupo de edad, por la coexistencia de factores de riesgo (riesgo de cáncer de pulmón de origen laboral, exposición a concentraciones elevadas de radón) y por la presencia de otras enfermedades respiratorias o, alternativamente, realizando un cribado oportunista en individuos seleccionados de acuerdo con sus características individuales [109].

#### **1.7.4. Estadificación**

Estatificar es cuantificar la extensión anatómica de la enfermedad neoplásica de un paciente, a fin de permitir la agrupación de enfermos con características similares, y establecer para cada grupo unas perspectivas pronósticas y opciones terapéuticas, así como comparar los resultados obtenidos para definir su validez.

La clasificación y la estadificación del cáncer de pulmón se rigen por la normativa propuesta por la Union Internationale Contre le Cancer (UICC) [110] y el American Joint Committee on Cancer

(AJCC) [111], que se fundamenta en la valoración de la extensión tumoral a tres niveles: el tumor primario (T), la diseminación linfática loco-regional (N) y la diseminación metastático (M), de forma simplificada se denomina clasificación TNM.

Este trabajo se basa en la clasificación TNM de 1997, que incorporó algunas modificaciones respecto a la previa de 1986 [112]. En la tabla 1.4 se muestra la agrupación por estadios y en la tabla 1.5 las definiciones de esta clasificación.

|                     |                            |
|---------------------|----------------------------|
| <b>Estadío 0</b>    | <b>Carcinoma "in situ"</b> |
| <b>Estadío IA</b>   | <b>T1N0M0</b>              |
| <b>Estadío IB</b>   | <b>T2N0M0</b>              |
| <b>Estadío IIA</b>  | <b>T1N1M0</b>              |
| <b>Estadío IIB</b>  | <b>T2N1M0</b>              |
|                     | <b>T3N0M0</b>              |
| <b>Estadío IIIA</b> | <b>T3N1M0</b>              |
|                     | <b>T1N2M0</b>              |
|                     | <b>T2N2M0</b>              |
|                     | <b>T3N2M0</b>              |
| <b>Estadío IIIB</b> | <b>T4N0M0</b>              |
|                     | <b>T4N1M0</b>              |
|                     | <b>T4N2M0</b>              |
|                     | <b>T4N3M0</b>              |
|                     | <b>T1N3M0</b>              |
|                     | <b>T2N3M0</b>              |
|                     | <b>T3N3M0</b>              |
| <b>Estadío IV</b>   | <b>Cualquier T</b>         |
|                     | <b>Cualquier N M1</b>      |

Tabla 1.4: Agrupación de la clasificación TNM por estadios

|   |  |
|---|--|
| <b>Tumor primario (T)</b>                 |  |
| <b>Tx</b>                                 | Tumor primario que no puede ser establecido o tumor probado por la presencia de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia radiológica o broncoscópica.   |
| <b>T0</b>                                 | No hay evidencia de tumor primario.  |
| <b>Tis</b>                                | Carcinoma "in situ".   |
| <b>T1</b>                                 | Tumor de 3cm o menos de su diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio fuente  |
| <b>T2</b>                                 | Tumor con cualquiera de los siguientes tamaños o extensión:<br>-más de 3cm en su diámetro mayor<br>-compromiso del bronquio fuente, con un mínimo de invasión de 2cm distal a la carina<br>-invasión de la pleura visceral   |
| <b>T3</b>                                 | Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo el sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio fuente a menos de 2cm de la carina, pero sin compromiso de la carina, o atelectasia asociada, o atelectasia asociada a neumonitis obstructiva de todo el pulmón.   |
| <b>T4</b>                                 | Tumor de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame pleural maligno o derrame pericárdico o con nódulos satélites tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario. Si el derrame no tiene células neoplásicas y no está directamente relacionado con el tumor, debe ser excluido como elemento de estadificación como T1, T2 o T3. El derrame pericárdico es considerado bajo las mismas reglas. |
| <b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b> |  |
| <b>Nx</b>                                 | Los ganglios no pueden ser determinados.   |
| <b>N0</b>                                 | Ausencia de metástasis ganglionares  |
| <b>N1</b>                                 | Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales metastásicos y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario.  |
| <b>N2</b>                                 | Ganglios mediastinales y/o subcarinales metastásicos.  |
| <b>N3</b>                                 | Metástasis en los ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.   |
| <b>Metástasis a distancia (M)</b>         |  |
| <b>Mx</b>                                 | No puede establecerse la presencia de metástasis.  |
| <b>M0</b>                                 | Ausencia de metástasis.  |
| <b>M1</b>                                 | Presencia de metástasis. Nódulos tumorales separados del tumor primario que asientan en diferentes lóbulos.  |

\*El infrecuente tumor superficial de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, el cual puede extenderse proximal al bronquio fuente también es clasificado como T.

\*\*La mayoría de los derrames asociados con cáncer de pulmón son debidos al tumor; sin embargo, hay unos pocos pacientes en los cuales múltiples exámenes histopatológicos del derrame pleural son negativos para células neoplásicas. En esos casos el líquido no es hemorrágico ni constituye un exudado. Cuando esos elementos y el juicio clínico dictan que el derrame no está relacionado con el tumor, aquel debe ser excluido como un elemento de estadificación y el tumor debe ser estadificado como T1, T2 o T3. El derrame pericárdico es clasificado de acuerdo a las mismas reglas.

Tabla 1.5: Definiciones TNM de acuerdo con la última revisión de 1997

La última revisión de la clasificación TNM, elaborada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) y basada en el análisis de pacientes procedentes de todo el mundo, introduce cambios en los descriptores, especialmente en lo referente al tamaño del tumor, y propone una nueva agrupación de estadios [112]. En la tabla 1.6 se muestra la agrupación por estadios y en la tabla 1.7 las definiciones de la clasificación TNM actual.

|                         |                    |                    |              |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| <b>Carcinoma oculto</b> | <b>TX</b>          | <b>N0</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío 0</b>        | <b>Tis</b>         | <b>N0</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IA</b>       | <b>T1a,b</b>       | <b>N0</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IB</b>       | <b>T2a</b>         | <b>N0</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IIA</b>      | <b>T1a,b</b>       | <b>N1</b>          | <b>M0</b>    |
|                         | <b>T2a</b>         | <b>N1</b>          | <b>M0</b>    |
|                         | <b>T2b</b>         | <b>N0</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IIB</b>      | <b>T2b</b>         | <b>N1</b>          | <b>M0</b>    |
|                         | <b>T3</b>          | <b>N0</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IIIA</b>     | <b>T1,T2</b>       | <b>N2</b>          | <b>M0</b>    |
|                         | <b>T3</b>          | <b>N1,N2</b>       | <b>M0</b>    |
|                         | <b>T4</b>          | <b>N0,N1</b>       | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IIIB</b>     | <b>T4</b>          | <b>N2</b>          | <b>M0</b>    |
|                         | <b>Cualquier T</b> | <b>N3</b>          | <b>M0</b>    |
| <b>Estadío IV</b>       | <b>Cualquier T</b> | <b>Cualquier N</b> | <b>M1a,b</b> |

Tabla 1.6: Agrupación de la clasificación TNM por estadios

Sistema internacional de estadificación TNM-estadios 2009 (7.ª edición)

|   |  |
|---|--|
| <b>1. DESCRIPTORES TNM</b>  |  |
| <b>T (Tumor Primario)</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TX</b><br/>Tumor primario que no puede ser evaluado, o tumor probado por la existencia de células tumorales malignas en esputo o lavados bronquiales pero no visualizado por métodos de imagen o broncoscopia</li> <li>• <b>T0</b><br/>Sin evidencia de tumor primario</li> <li>• <b>Tis</b><br/>Carcinoma in situ</li> <li>• <b>T1</b><br/>Tumor <math>\leq 3</math> cm en su mayor diámetro, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia bronoscópica de invasión más proximal del bronquio lobar (es decir: no hay invasión en el bronquio principal)<sup>a</sup></li> <li>• <b>T1a</b><br/>Tumor <math>\leq 2</math> cm en su mayor diámetro</li> <li>• <b>T1b</b><br/>Tumor <math>&gt; 2</math> cm pero <math>\leq 3</math> cm en su mayor diámetro</li> <li>• <b>T2</b><br/>Tumor <math>&gt; 3</math> cm pero <math>\leq 7</math> cm en su mayor diámetro o tumor con cualquiera de las siguientes características (Los tumores T2 con estas características se clasificarán como T2a si su diámetro es <math>\leq 5</math> cm): afecta al bronquio principal, distante 2 cm o más de la carina principal; invade la pleura visceral; asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende hasta la región hilar pero no afecta al pulmón entero</li> <li>• <b>T2a</b><br/>Tumor <math>&gt; 3</math> cm pero <math>\leq 5</math> cm en su mayor diámetro</li> <li>• <b>T2b</b><br/>Tumor <math>&gt; 5</math> cm pero <math>\leq 7</math> cm en su mayor diámetro</li> <li>• <b>T3</b><br/>Tumor <math>&gt; 7</math> cm o de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del sulcus superior), diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumorál(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo</li> <li>• <b>T4</b><br/>Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumorál(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral</li> </ul> |  |
| <b>N (ganglios linfáticos regionales)</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>NX</b><br/>Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados</li> <li>• <b>N0</b><br/>No existen metástasis ganglionares linfáticas regionales</li> <li>• <b>N1</b><br/>Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales homolaterales y/o hiliares homolaterales e intrapulmonares, incluyendo la afectación por extensión directa</li> <li>• <b>N2</b><br/>Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos homolaterales y/o subcarinales</li> <li>• <b>N3</b><br/>Metástasis ganglionares linfáticas mediastínicas contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicas homolaterales o contralaterales, o supraclaviculares</li> </ul>  |  |
| <b>M (metástasis a distancia)</b>   |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>MX</b><br/>Las metástasis a distancia no pueden ser evaluadas</li> <li>• <b>M0</b><br/>No existen metástasis a distancia</li> <li>• <b>M1</b><br/>Existen metástasis a distancia</li> <li>• <b>M1a</b><br/>Existencia de nódulo(s) tumorál(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno<sup>b</sup></li> <li>• <b>M1b</b><br/>Existen metástasis a distancia</li> </ul>   |  |

Tabla 1.7: Definiciones TNM de acuerdo con la última revisión de 2009

Respecto a los ganglios linfáticos regionales, la IASLC ha propuesto un nuevo mapa ganglionar [113,115] que reconcilia las diferencias entre el mapa de la Japan Lung Cancer Society y el mapa de Mountain y Dressler [114]. En este mapa, todas las estaciones ganglionares están definidas por límites anatómicos precisos, fáciles de reconocer por técnicas de imagen y por inspección durante las exploraciones invasivas. Las innovaciones de este mapa ganglionar

son:

- La creación de una zona ganglionar supraclavicular que incluye los ganglios supraclaviculares, los cervicales bajos (caudales al borde inferior del cartílago cricoides) y los de la fosa supraesternal. Si estos ganglios están invadidos por tumor, se clasifican como N3, independientemente del lado del tumor.
- La ampliación de la estación ganglionar subcarínica. Ahora incluye todos los ganglios desde la bifurcación traqueal hasta el borde superior del bronquio lobar inferior izquierdo y el borde inferior del bronquio intermediario. Si están afectados por tumor, estos ganglios se clasifican como N2. En esta nueva estación subcarínica se incluyen ganglios que antes, al menos según el mapa japonés, eran hiliares (adyacentes a las caras inferiores de los bronquios principales), que podían clasificarse como N1 o N3, dependiendo del lado del tumor. La ampliación de la estación subcarínica supondrá un incremento de tumores N2 en detrimento de los N1 y N3.
- La incorporación de límites precisos para la estación número 10, la hilar, que facilitará la recogida prospectiva de datos de cara a dilucidar el papel pronóstico de esta estación, cuya ubicación en los otros mapas siempre ha sido controvertida.
- La traslación de la línea media del mediastino superior desde la línea media anatómica traqueal al margen paratraqueal izquierdo. Esto afecta exclusivamente a las estaciones paratraqueales superiores e inferiores derechas e izquierdas. Esta modificación

implica que los ganglios afectados que estén a la izquierda de la línea media anatómica, pero a la derecha de la nueva línea paratraqueal izquierda, serán N2 para tumores del pulmón derecho, pero N3 para los del pulmón izquierdo.

El momento en que se realiza la estadificación es de gran importancia. A la clasificación que realizamos antes de la terapéutica se la denomina clasificación clínica y debe codificarse como TNMc, que representa la evidencia de estadificación obtenida a través de los datos recogidos por la clínica, la exploración física, las técnicas de imagen (radiografía simple, TAC, PET, ecografía, RNM, etc), las técnicas endoscópicas y las exploraciones quirúrgicas (mediastinoscopia, mediastinotomía, videotoracoscopia). Su exactitud va a depender de la consistencia diagnóstica de las diferentes pruebas de las que dispongamos. Por otro lado, la clasificación quirúrgico-patológica (TNMq-p) representa la clasificación más segura, sólo superada por la que representa la autopsia (TNMa).

## 1.8. Tratamiento

El tratamiento del cáncer de pulmón se basa en cirugía, radioterapia, quimioterapia o en una combinación de alguna o todas ellas. En la primera mitad del siglo XX, no existía un tratamiento efectivo para el cáncer de pulmón. Durante los últimos 50 años, las técnicas quirúrgicas y anestésicas han mejorado convirtiendo a la cirugía en procedimiento seguro. La radioterapia se ha sofisticado, permitiendo tratamientos con dosis más altas gracias a la mejor planificación

y focalización de los procedimientos. La quimioterapia también ha progresado muy notablemente, no utilizándose prácticamente hoy en día, ninguno de los agentes empleados entre las décadas de los 50 y los 70, disminuyendo los efectos secundarios y mejorando la calidad de vida.

A pesar de estas mejoras, las cifras de supervivencia al año y a los 5 años, de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no se han modificado en gran medida a lo largo de los últimos 30 años (tabla 1.8).

En general, el tipo de tratamiento que va a recibir cada paciente, se plantea en función al tipo histológico del tumor, el estadio tumoral en el momento del diagnóstico y el estado funcional del enfermo.

A efectos de manejo terapéutico podemos dividir al carcinoma broncogénico no microcítico en tres grupos: enfermedad en estadio precoz (cirugía/tratamiento adyuvante), enfermedad localmente avanzada (quimioterapia y radioterapia combinadas) y enfermedad avanzada (tratamiento sistémico).

El carcinoma broncogénico microcítico presenta una biología y curso clínico especial y su manejo se basa en protocolos de quimioterapia con o sin radioterapia.

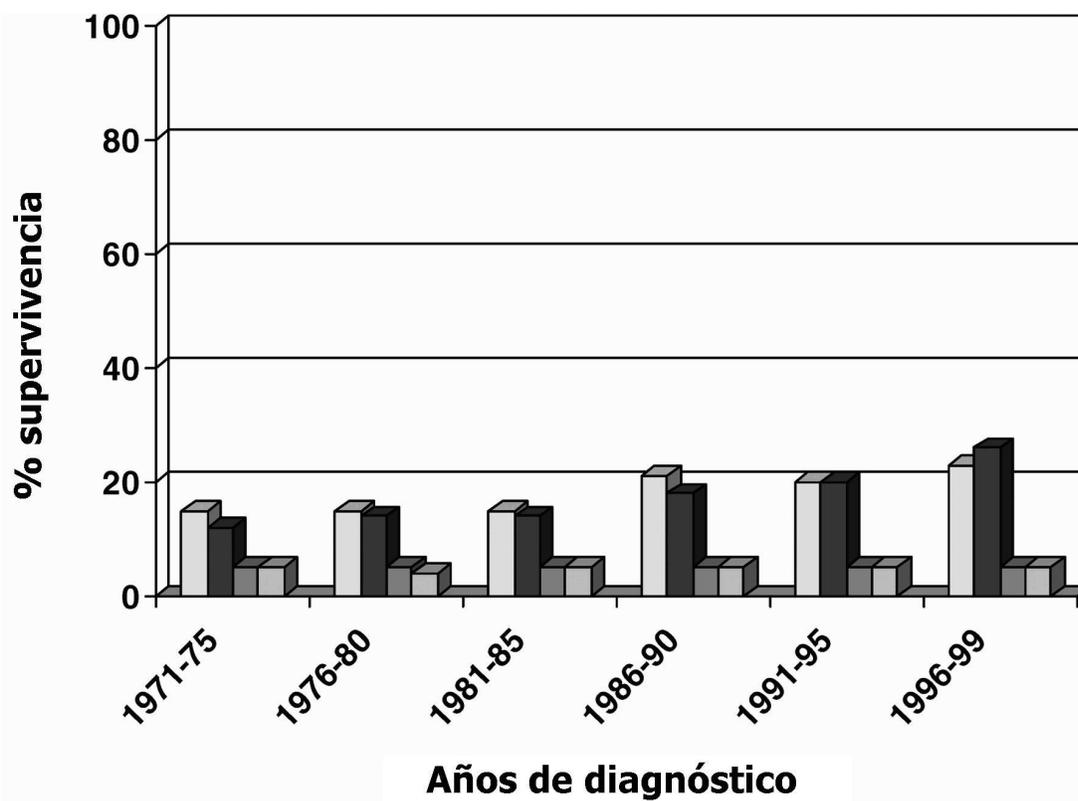


Tabla 1.8: Supervivencia al año y a los 5 años de los cánceres de pulmón diagnosticados en el Reino Unido en los últimos 30 años. Barras claras=hombres, 1 año; barras oscuras=mujeres, 1 año; barras medio oscuras=hombres, 5 años; barras medio claras=mujeres, 5 años. (modificado de Stephen G et al. One hundred years of lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:525)

### 1.8.1. Enfermedad precoz

El objetivo del tratamiento adyuvante después de una resección quirúrgica es reducir las recurrencias y aumentar las tasas de curación.

Después de varios estudios y un extenso metaanálisis, ha sido aceptado que la **radioterapia postoperatoria** es perjudicial en los estadios I y II. En la enfermedad N2 disminuye el índice de recurrencias locales pero tampoco ejerce ningún beneficio sobre la supervivencia [116,117]. Un metaanálisis reciente, ha confirmado el efecto perjudicial de la radioterapia adyuvante en estadios N0-N1, pero sorprendentemente ha encontrado un beneficio en la supervivencia en el subgrupo de enfermedad N2 [118]. La diferencia en los resultados puede deberse a las mejoras técnicas en los equipos de radioterapia, aceleradores lineales y a la planificación tridimensional. La radioterapia postoperatoria debería, por tanto, ser considerada para pacientes seleccionados con enfermedad en estadio III y un alto riesgo de recurrencia (por ejemplo enfermedad N2 en varios niveles).

Datos recientes que provienen de estudios en fase III, han confirmado un beneficio en la supervivencia en tratamientos con **quimioterapia adyuvante** en estadios II y IIIA basados en el platino, después de una resección completa y en pacientes con un buen "performance status" y una rápida recuperación postoperatoria [119, 120]. En contraste con estos datos el Cancer and Leucemia Group B no demostró un beneficio similar en un estudio basado en carboplatino para estadio IB [121], quizás en relación con la inclusión

única de estadios IB, el uso de carboplatino y el cierre prematuro del estudio. LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) [122] es un reciente metaanálisis que engloba a cinco grandes estudios y demuestra que la quimioterapia adyuvante produjo una ventaja en la tasa de supervivencia a los 5 años del 5,3%. Además, LACE clarificó algunos puntos clave sobre aspectos relacionados con el paciente y la selección del agente quimioterápico. LACE demostró un beneficio no significativo en la quimioterapia adyuvante para el estadio IB, y sugirió un efecto perjudicial en el estadio IA, a la vez que confirmaba el beneficio en los estadios II y IIIA. El estudio sugiere que la quimioterapia adyuvante debe ser considerada y discutida en el estadio IB en pacientes con grandes tumores y alto riesgo de recidiva.

Debido a que el cáncer es una enfermedad heterogénea, la evolución de los pacientes y la respuesta al tratamiento son igualmente heterogéneas y difíciles de predecir usando una estadificación convencional. Esto es un aspecto importante, porque aunque los estudios sobre adyuvancia no apoyan el uso de quimioterapia a todos los estadios IA y IB, cuya tasa de supervivencia oscila entre el 60 y el 85%, está claro que algunos pacientes se beneficiarían de la misma. Estudios novedosos sugieren que la expresión genética de tumores resecados proporcionan importante información sobre la probabilidad de recurrencia postoperatoria y supervivencia, y que los análisis inmunohistoquímicos suministrarían información sobre la probabilidad de respuesta a agentes quimioterápicos [123]. Si estos análisis moleculares sustituirán al tradicional sistema de estadificación o proporcionarán información adicional todavía está por

determinar.

Podemos concluir que la quimioterapia adyuvante es una modalidad terapéutica establecida en carcinoma broncogénicos no microcíticos resecaos en estadios II y IIIA. Debería consistir en regimenes basados en el cisplatino a menos que las comorbilidades del paciente lo contraindiquen. Debería ofrecerse este tratamiento a personas mayores de 65 años y con un buen performance status. Todavía no hay suficiente información sobre el manejo de pacientes en estadio IB y en aquellos mayores de 75 años. Entender mejor la biología tumoral y los marcadores de predicción molecular aumentará el beneficio de los tratamientos adyuvantes.

### **1.8.2. Enfermedad localmente avanzada**

Desde los años setenta, las estrategias terapéuticas para el carcinoma broncogénico no microcítico irresecable en estadio III, se han desplazado desde solamente radioterapia a quimioterapia secuencial, y ahora quimiorradioterapia simultánea, con una mejoría en la supervivencia de 10, 13,8 y 17,1 meses respectivamente [124]. La mayoría de los enfermos mueren por recurrencia de la enfermedad por lo que se necesitan nuevas estrategias de tratamiento.

El primer aspecto que se debería abordar es mejorar la quimioterapia simultánea, ya que intensificar la quimioterapia de inducción no ha demostrado una mejoría en la supervivencia [125]. Otras estrategias que necesitan posteriores estudios son:

- identificar los dobletes óptimos de quimioterápicos y los mejores programas de tratamiento y duración de los mismos.
- identificar la dosis óptima de radioterapia y el programa más adecuado
- mejorar las técnicas desarrolladas con mejor definición de la diana terapéutica, minimizando el efecto de un desplazamiento de la diana pulmonar y la toxicidad del tejido pulmonar colindante. El empleo de técnicas de radioterapia como la radioterapia intensidad-modulada, la tomoterapia y la delineación del volumen a radiar con PET deben ser perfeccionadas en el futuro [124, 126].

El segundo aspecto a abordar es la combinación del efecto de la diana terapéutica molecular con la quimioterapia. Datos preclínicos sugieren que la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) puede mejorar la eficacia de la quimio-radioterapia en el carcinoma broncogénico no microcítico [127] o es igual a quimioterapia, proporcionando la base para un estudio clínico de tratamiento simultáneo con cetuximab y radiación en lugar de quimioterapia, en estadio III de carcinoma broncogénico no microcítico para una posible menor toxicidad e igual eficacia [128]. Sería igualmente importante, ser capaces de encontrar aspectos que predigan la respuesta, en particular si las mujeres, no fumadores, de tipo histológico adenocarcinoma y de raza asiática, son más susceptibles a responder como en el caso del receptor del factor de crecimiento epidérmico inhibidor de la tirosina quinasa (EGFR-TKI) en el estadio IV.

### 1.8.3. Enfermedad avanzada

El tratamiento standard para el carcinoma broncogénico no microcítico en estadio IV (enfermedad avanzada metastásica) con buen estado general, es la quimioterapia basada en dobletes de platino y citotóxicos de tercera generación [129, 130]. Nuevas combinaciones y nuevos agentes quimioterapéuticos están investigándose [131], incluyendo:

- el uso de pemetrexed con cisplatino o carboplatino o gemcitabina como tratamientos de primera línea.
- la utilización de oxaliplatino en lugar de cisplatino en regimenes dobles, por su menor nefrotoxicidad.
- empleo de paclitaxel poliglumax, un conjugado con bajo riesgo de reacciones de hipersensibilidad.
- el uso de bortezomib, un inhibidor de la actividad quimiotripsina del proteosoma 26S.

Las toxicidades en relación con los tratamientos basados en el platino ha causado gran preocupación y regimenes alternativos están siendo estudiados. Un metaanálisis reciente [132] de 37 estudios randomizados comparando quimioterapia basada en el platino con quimioterapia no basada en el platino en enfermedad avanzada de carcinoma broncogénico no microcítico, demostró una significativa más alta respuesta en los regimenes basados en el platino. Sin embargo,

no había una mejoría en la tasa de supervivencia del primer año, cuando los regimenes basados en el platino eran comparados con regimenes basados en combinaciones de citotóxicos de tercera generación. La toxicidad (hematológica, nefrotoxicidad y nauseas y vómitos) era significativamente mayor en los regimenes basados en el platino. Se espera que haya un aumento en la recomendación de dobles sin platino en enfermos seleccionados con enfermedad avanzada.

### **Nuevas estrategias terapéuticas diana**

Con el mejor tratamiento de soporte, los enfermos en estadio IV tienen una supervivencia media de 4-6 meses y una tasa de supervivencia al año del 10%. Con la quimioterapia moderna se ha mejorado la supervivencia media a 8-10 meses y la tasa de supervivencia al año al 30-35%. Esto es notable, pero seguramente no lo bastante bueno para la mayoría de los pacientes. La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos es continua, con el avance del conocimiento de la biología tumoral y de las vías moleculares de la carcinogénesis. Parece claro que los agentes citotóxicos con limitada, si alguna, especificidad por las células tumorales han alcanzado un techo tecnológico en la última década. El foco de la investigación se centra ahora en agentes terapéuticos diana de tipo molecular y agentes biológicos que explotan las vulnerabilidades particulares de las células tumorales en relación a las vías de síntesis y reparación del DNA.

El **receptor del factor de crecimiento epidérmico** está habitualmente sobre-expresado en pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico, especialmente en la etnia asiática y en no fumadores. Erlotinib es un EGFR-TKI que en estudios randomizados ha demostrado aumentar la supervivencia de pacientes con enfermedad avanzada [133]. Cetuximab es un anticuerpo del EGFR que ha demostrado una ventaja en un estudio randomizado en fase II [134]. EGFR-TKI es en la actualidad recomendado como una segunda o tercera línea de tratamiento para el carcinoma broncogénico no microcítico metastático, pero debería ser también estudiado como una primera línea para pacientes seleccionados, y como una posibilidad de tratamiento después de una resección quirúrgica completa en pacientes con enfermedad precoz. Estudios iniciales de su uso como primera línea sobre enfermos asiáticos [135] y europeos [136] con enfermedad avanzada, son prometedores.

La angiogénesis tumoral inducida por el **factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)** es otra diana molecular de actualidad, y bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF en el foco de atención. El Eastern Cooperative Oncology Group publicó un beneficio significativo en la supervivencia por la adición de bevacizumab a paclitaxel-carboplatino en el tratamiento de pacientes seleccionados con recurrente o avanzado carcinoma broncogénico no microcítico [137]. Otros agentes anti-VEGF están en el horizonte incluyendo inhibidores orales del VEGF-tirosina quinasa (vatalanib).

El futuro está en combinar agentes diana (particularmente anti-EGFR y anti-VEGF) [138], o en estudiar agentes que tengan ambas actividades anti-EGFR y anti-VEGF, o acaso inhibidores de la tirosina quinasa que cubran diversas dianas moleculares, como el sunitinib y el sorafenib.

Los avances en el entendimiento de las vías biológicas críticas para la supervivencia y proliferación de las células (en particular de las células tumorales), han llevado al desarrollo de **otros agentes novedosos anticancerígenos**. Los retinoides modulan el crecimiento y la diferenciación celular, y el bexaroteno es un análogo sintético que se fija selectivamente a receptores retinoides X. Estudios preclínicos con esta molécula en fase II, han mostrado resultados esperanzadores [139]. Por otro lado, el proteosoma es un complejo proteico con actividad enzimática que degrada muchas proteínas intracelulares cuya inhibición afecta a muchas cascadas de señalización intracelulares que originan en última instancia la muerte celular. El bortezomib es un potente y selectivo inhibidor del proteosoma y además tiene un efecto quimiosensibilizante cuando se usa junto a otros agentes citotóxicos [140].

La **inmunoterapia** es otra opción novedosa contra el cáncer. Algunos oligonucleótidos pueden estimular el sistema inmunológico, señalando una vía que lleve a efectos antitumorales [141]. En modelos "in vitro", estos oligonucleótidos inmunoestimuladores, han demostrado tener no sólo un potente efecto antitumoral, sino también

realzar los efectos de agentes quimioterapéuticos como la gemcitabina y el pemetrexed. Otras formas de inmunoterapia, incluyendo vacunas para el cancer de pulmón, a pesar de su base científica lógica y su viabilidad técnica, están todavía en fases preclínicas muy preliminares [142].

Durante la próxima década veremos una proliferación de agentes terapéuticos diana de tipo molecular, de novedosos agentes biológicos y de agentes inmunoterápicos que se usarán solos, en combinaciones entre ellos o con agentes quimioterápicos standard, para pacientes con carcinoma broncogénico no microcítico en diferentes estadios.

Un novedoso y controvertido abordaje al cáncer está relacionado con el hecho de que un pequeño número **”células madre” tumorales**, poseen la capacidad de renovarse a si mismas y reconstituir el tumor in vivo<sup>143</sup>. Por definición, se piensa que estas células representan la base de la recurrencia metastásica en tumores sólidos [144]. Típicamente, estas células madre cancerosas poseen un fenotipo muy diferente al de sus diferenciadas progenitoras, fenómeno que ha sido bien descrito en leucemias [145], mieloma múltiple [146], mama [147] y tumores del sistema nervioso [148]. Sin embargo estas poblaciones celulares todavía no se han podido identificar en el cáncer de pulmón. Un concepto todavía más controvertido es que las células madres cancerosas presentan una resistencia habitual a la mayoría de los agentes quimioterápicos convencionales, por tanto, aunque los tratamientos standard logren efectivamente disminuir el tamaño

tumoral, la población de células madre permanecería para reconstituir el tumor y producir una recurrencia local o a distancia [149]. El reto futuro en el cáncer de pulmón está en identificar estas células madre y entender las vías que las hace renovarse a si mismas.

#### **1.8.4. Carcinoma broncogénico microcítico**

El carcinoma broncogénico microcítico es un tipo histológico del cáncer de pulmón con una biología y un curso clínico particular [150]. Se caracteriza por un rápido crecimiento, una diseminación precoz, una quimiosensibilidad y una radiosensibilidad. Debido a su capacidad para producir metástasis regionales y a distancia tempranas, la aplicación de la clasificación por estadios no resulta útil en la práctica para la estadificación de este tumor, resultando preferible clasificarlo en enfermedad limitada al hemitórax ipsilateral o en enfermedad extendida. El tratamiento standard de esta entidad consiste en quimioterapia asociada a radioterapia en los casos de enfermedad limitada, consiguiendo la curación en muy escasos pacientes. En esta era de tratamientos diana de tipo molecular o biológico, los estudios realizados hasta la fecha en carcinoma microcítico han sido decepcionantes, incluyendo inhibidores de la proteinquinasa (imatinib) [151] e inhibidores del proteosoma (bortezomib) [152]. Es importante encontrar nuevos agentes terapéuticos para poder manejar de manera más eficaz este tumor letal.

## 2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de pulmón es un problema de salud relevante por su elevada incidencia y mortalidad. En España continúa siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en varones, y la tercera en mujeres, tras el cáncer de mama y el colorrectal [155]. La previsión para los próximos años parece favorable en los hombres, con tendencia a reducirse la incidencia de la enfermedad, pero en el sexo femenino tiende a aumentar significativamente [156].

Para evaluar la importancia de cada enfermedad en una población determinada es esencial el conocimiento de algunos indicadores básicos; los cuales nos permite definir prioridades en el manejo de la enfermedad, identificar áreas de investigación, y establecer medidas de control [156]. Esto es especialmente importante en patologías como el cáncer de pulmón, donde se observan importantes variaciones en el pronóstico, entre poblaciones cercanas. En un estudio español reciente se refiere que el cáncer de pulmón es el tumor que presenta mayor variabilidad en la supervivencia entre las diferentes zonas geográficas, siendo la supervivencia a 5 años el doble en Navarra que en Granada [157]. La distribución de las diferentes histologías presenta diferencias entre distintas zonas geográficas y entre sexos.

En España el tipo histológico más frecuente aún es el epidermoide [158–164], pero el adenocarcinoma muestra una clara tendencia a incrementar su frecuencia relativa en Europa [165], y se ha convertido en el más frecuente en la población de USA [166].

El cáncer de pulmón generalmente se diagnostica en fases avanzadas de su historia natural, y a la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico, siendo en estadíos sin posibilidad de tratamiento quirúrgico con mal pronóstico posterior [167]. Un nódulo pulmonar puede haber crecido considerablemente, incluso extendiéndose fuera del pulmón, antes de que pueda causar síntomas [167].

Los signos y síntomas del cáncer de pulmón pueden estar asociados con las diferentes características de la enfermedad, tales como el crecimiento del tumor primario, la diseminación metastásica intratorácica o extratorácica, síndromes paraneoplásicos, o, los efectos constitucionales del cáncer [168]. La mayoría de los pacientes tienen síntomas en el momento del diagnóstico, pero, dado que los signos y síntomas del cáncer de pulmón son comunes e inespecíficos, a menudo en el contexto de otras enfermedades concomitantes como el tabaquismo, es frecuente que ni el paciente ni el médico los asocien con la posibilidad de enfermedad tumoral [169]. Además, los síntomas del cáncer de pulmón son asociados frecuentemente con enfermedades benignas [43]. En un estudio realizado en una población de Australia, los signos y síntomas clínicos sugestivos de cáncer de pulmón estaban presentes, pero menos de un tercio de esta población los reconocía como sugestivos de cáncer de pulmón, incluso

en casos asociados con tabaquismo [170].

Un mejor conocimiento de los síntomas del cáncer de pulmón podría ayudar en la consecución de un diagnóstico en las fases menos avanzadas de la enfermedad.

El tiempo de respuesta es uno de los aspectos clave en la evaluación de la calidad de la atención sanitaria. Esto es especialmente relevante en los pacientes oncológicos, dado el gasto sanitario que genera, así como el impacto en la calidad de vida, de los pacientes y sus familias [171].

Se observaron diferencias significativas en el manejo diagnóstico y terapéutico, incluso entre poblaciones geográficamente cercanas, asociados a varios factores, como el sistema de salud, las características personales de cada paciente, o aspectos socioeconómicos, así como la complejidad del diagnóstico y la decisión terapéutica [172–175].

A finales del siglo pasado la **British Thoracic Society (BTS)** publicó una serie de recomendaciones para los tiempos máximos de demora en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón [176]. Más de 10 años después, las demoras en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad siguen siendo mayores que lo recomendado [172]. También son muy diferentes en los distintos grupos estudiados [171, 172, 174, 177–182]. Además, los trabajos publicados que analizan estos aspectos son muy heterogéneos en cuanto

al diseño de los estudios, la población incluida, o la definición de los intervalos de demora, lo que limita la posibilidad de hacer comparaciones entre los diferentes estudios [172]. De hecho, persiste el debate sobre los factores relacionados con el incremento en las demoras diagnósticas y terapéuticas, así como sobre la posible repercusión de un mayor tiempo de demora en el pronóstico vital de estos pacientes [171, 172, 174, 177, 179–188].



### 3. OBJETIVOS

Describir las características clínicas, citohistológicas y epidemiológicas del cáncer de pulmón en el área sanitaria del Complejo Hospitalario de Pontevedra, así como la supervivencia entre los años 2005 y 2008.

Analizar la sintomatología de los pacientes con cáncer de pulmón, el motivo de la consulta, y la relación de estos con las características personales o de la enfermedad oncológica.

Evaluar los tiempos de demora en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón en nuestra área de salud, los factores asociados con el tiempo de respuesta y su posible relación con el pronóstico de estos pacientes.



## 4. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, incluyendo todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón en el área sanitaria del Complejo Hospitalario de Pontevedra (CHOP), que abarca un área con una población de 307.916 habitantes.



Figura 4.6: Área del CHOP

A partir de los datos aportados por el Servicio de Documentación Clínica del CHOP, se han identificado los pacientes con cáncer de pulmón diagnosticado en el período de estudio, entre 1 de junio de 2005 y 31 de mayo de 2008.

En esta área sanitaria, la asistencia depende de un hospital general con 622 camas. El proceso diagnóstico de los pacientes con sospecha de cáncer de pulmón depende fundamentalmente del servicio de neumología, compuesto por 7 neumólogos. El tratamiento quimioterápico de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón se realiza en el servicio de oncología del propio hospital. Este hospital no dispone de servicios de radioterapia ni de cirugía torácica, por lo cual para estudios diagnósticos quirúrgicos y para el tratamiento quirúrgico o radioterápico, los pacientes deben remitirse a otro hospital.

Fueron incluidos en el estudio aquellos casos con confirmación citohistológica de cáncer de pulmón. Asimismo, también se incluyeron pacientes sin diagnóstico citohistológico, pero con características clínico-radiológicas compatibles en los cuales se excluyeron razonablemente otros diagnósticos [158].

Para el estudio de las demoras diagnósticas y terapéuticas se incluyeron únicamente aquellos pacientes con confirmación citohistológica. De cada paciente se incluyeron edad, sexo, tabaquismo, comorbilidad, estado funcional, método diagnóstico, tipo histológico, estadio, tipo de tratamiento y supervivencia. Los pacientes fueron

seguidos durante 3 años.

La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud de 1982 [189].

La estadificación tumoral TNM se realizó en base a la propuesta por Mountain [190], aceptada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [191].

En función del tabaquismo se establecieron 3 categorías mutuamente excluyentes, nunca fumador, fumador activo, y exfumador, según lo referido en la historia clínica por los médicos responsables de la asistencia del paciente.

La comorbilidad se determinó por medio de la escala de comorbilidad de Charlson [192]; y el estado funcional mediante la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [193].

Hemos analizado cuatro tipos de demora;

1. **Demora de Consulta Especializada:** Definida como los días transcurridos desde el primer síntoma hasta la primera consulta especializada, estratificado en 4 categorías: hasta 30 días, 31 a 60 días, 61 a 90 días, más de 90 días.
2. **Demora de Diagnóstico:** Se define como los días transcurridos desde la primera consulta especializada hasta la confirmación del diagnóstico. Se establecieron tres categorías: hasta 30

días, de 31 a 60 días y más de 60 días.

3. **Demora de Tratamiento:** Días transcurridos desde la confirmación del diagnóstico hasta el inicio del primer tratamiento, también se establecieron 3 categorías: hasta 30 días, 31 a 60 días, y más de 60 días.
4. **Demora Hospitalaria:** Es el tiempo transcurrido desde la primera consulta especializada hasta el inicio del tratamiento. Esta demora se estratificó en 4 categorías: hasta 30 días, de 31 a 60 días, 61 a 90 días, y más de 90 días.

La fecha de fallecimiento se obtuvo de la historia clínica del paciente y en aquellos casos en que no constaba, por los datos del Registro de Mortalidad de Galicia.

La base de datos se elaboró sin datos personales de los pacientes más que la edad y el sexo, para garantizar el manejo anonimizado.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

#### 4.1. Análisis Estadístico

Las variables categóricas se expresan mediante frecuencias y valores absolutos.

Las variables continuas se muestran utilizando la media  $\pm$  desviación típica cuando siguen distribución normal, y con la mediana y el rango intercuartílico cuando la distribución resulta ser no gaussiana. La normalidad de la distribución se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para la comparación de las variables categóricas.

Para la comparación entre variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza.

El coeficiente de contingencia Cramer V se utilizó para analizar la correlación entre variables.

El análisis de supervivencia se realizó mediante la prueba de Kaplan-Meier.

Para comparar la supervivencia entre diferentes grupos se utilizará la prueba de log rank y la de Breslow como alternativa de esta cuando se evidencia una divergencia del azar proporcional.

Para analizar la relación entre cada una de las categorías de demora y de supervivencia, se utilizó la regresión de Cox, ajustada por sexo, edad, tabaquismo, estadio, histología, comorbilidad y el estado general de salud.

Se consideró significativa un valor de  $p < 0.05$ .

El análisis se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0



## 5. RESULTADOS

### 5.1. Incidencia, características clínicas y supervivencia

Fueron incluidos en el estudio un total de 358 casos de cáncer de pulmón, lo cual supone una tasa cruda de incidencia de 70/100.000 habitantes/año en varones y de 9.43/100.000 habitantes/año en mujeres. Las tasas ajustadas a la población europea estándar fueron de 55.39/100.000 habitantes/año en varones y de 6.81/100.000 habitantes/año en el sexo femenino (tabla 5.9)

|  | <b>VARONES</b> | <b>MUJERES</b> | <b>TOTAL</b> |
|--|----------------|----------------|--------------|
| <b>Tasa cruda</b>  | <b>70</b>      | <b>9,43</b>    | <b>38,75</b> |
| <b>Incidencia ajustada a la Población Mundial Estándar</b> | <b>37,33</b>   | <b>4,88</b>    | <b>19,33</b> |
| <b>Incidencia ajustada a la Población Europea</b>          | <b>55,39</b>   | <b>6,81</b>    | <b>28</b>    |

Tabla 5.9: Incidencia (casos/100.000 habitantes /año)

El 87% de nuestros pacientes son varones, con una edad media de 68.7 años (rango de 32 a 98 años; desviación estándar de 11.9 años); el 82% fueron fumadores o exfumadores; y el 90% tenían alguna comorbilidad evaluada por el índice de Charlson (tabla 5.10).

|                       | n (%)      |                           | n (%)      |
|-----------------------|------------|---------------------------|------------|
| <b>Sexo</b>           |            | <b>Índice de Charlson</b> |            |
| Varon                 | 313 (87.4) | 0                         | 89 (24.9)  |
| Mujer                 | 45 (12.6)  | 1                         | 100 (27.9) |
| <b>Edad</b>           |            | 2                         | 72 (20.1)  |
| < 50 años             | 21 (5.9)   | ≥3                        | 97 (27.1)  |
| 50-59 años            | 59 (16.5)  | <b>ECOG</b>               |            |
| 60-69 años            | 96 (26.8)  | 0                         | 37 (10.3)  |
| 70-79 años            | 121 (33.8) | 1                         | 197 (55.0) |
| ≥80 años              | 61 (17.0)  | 2                         | 88 (24.6)  |
| <b>Tabaquismo</b>     |            | 3                         | 24 (6.7)   |
| Nunca fumador         | 63 (17.6)  | 4                         | 12 (3.4)   |
| Ex fumador            | 155 (43.3) |                           |            |
| Fumador activo        | 140 (39.1) |                           |            |
| <b>Total de casos</b> | <b>358</b> |                           |            |

n: número de pacientes

ECOG: Escala Eastern Cooperative Oncology Group.

Tabla 5.10: Características demográficas y de comorbilidad de los pacientes incluidos.

Los diagnósticos se realizan en fases avanzadas de la enfermedad, estando el 79% de pacientes en estadio III-B o IV. El método más frecuente de diagnóstico fue la fibrobroncoscopia (FBC), en el 41.6%

de los casos. El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide, con el 35.2% de los pacientes. En el 12.8% de casos el diagnóstico fue clínico-radiológico, sin conseguir la confirmación cito-histológica.

Como primer tratamiento, el más utilizado fue la quimioterapia, aplicada al 53% de pacientes. Se realizó cirugía como primera opción terapéutica en el 3.7% de casos (ninguno en pacientes con cáncer de pulmón células pequeñas), y en el 32.4% ya se instauró tratamiento paliativo como opción terapéutica inicial (tabla 5.11).

|                           | n (%)      |                                   | n (%)      |
|---------------------------|------------|-----------------------------------|------------|
| <b>Método diagnóstico</b> |            | <b>Estadio</b>                    |            |
| Clínico-radiológico       | 46 (12.8)  | I-A                               | 7 (2.0)    |
| Fibrobroncoscopia         | 149 (41.6) | I-B                               | 25 (7.0)   |
| PAAF transtorácica        | 86 (24)    | II-A                              | 5 (1.4)    |
| Adenopatía periférica     | 19 (5.3)   | II-B                              | 4 (1.1)    |
| Técnica pleural (*)       | 23 (6.4)   | III-A                             | 34 (9.6)   |
| Cirugía torácica          | 4 (1.1)    | III-B                             | 105 (29.5) |
| Otras                     | 30 (8.4)   | IV                                | 176 (49.2) |
| <b>Tipo histológico</b>   |            | <b>Tipo de primer tratamiento</b> |            |
| Clínico-radiológico       | 46 (12.8)  | Ninguno                           | 30 (8.4)   |
| Microcítico               | 46 (12.8)  | Cirugía                           | 13 (3.7)   |
| Epidermoide               | 126 (35.2) | Quimioterapia                     | 187 (52.8) |
| Adenocarcinoma            | 85 (23.7)  | Radioterapia                      | 8 (2.2)    |
| Células grandes           | 14 (3.9)   | Paliativo                         | 116 (32.4) |
| Otros                     | 51 (11.6)  | <b>Supervivencia</b>              |            |
|                           |            | Primer año                        | 86 (24.8%) |
|                           |            | Segundo año                       | 33 (9.5%)  |
|                           |            | Tercer año                        | 14 (4.0%)  |

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

(\*) Técnica pleural incluye tóracocentesis y/o biopsia pleural.

Tabla 5.11: Descripción del método diagnóstico, presentación clínica, tratamiento y supervivencia.

La supervivencia al primer año fue del 25%, que se redujo al 4% al tercer año. En 11 casos no se pudo confirmar el estado vital, la mayoría de ellos por traslado fuera de la comunidad autónoma (tabla 5.11).

En función del tipo histológico, la mayor supervivencia corresponde al epidermoide (figura 5.7), con 351 días de supervivencia media, y la menor al microcítico con 220 días, aunque las diferencias no fueron significativas (tabla 5.12).

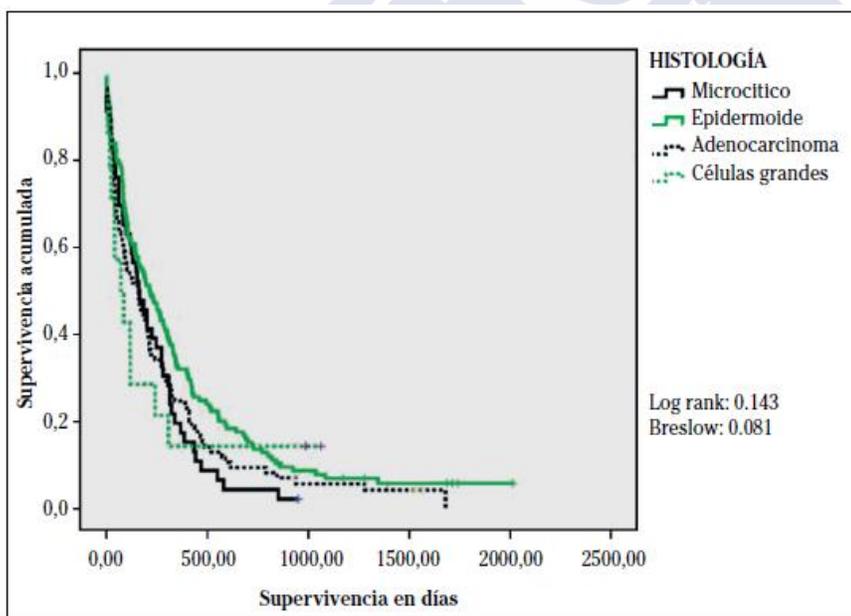


Figura 5.7: Supervivencia en función de la histología

Por edades, analizamos la supervivencia en dos grupos en función de la mediana de nuestra distribución (figura 5.8). Los más jóvenes, por debajo de 70 años, tuvieron una supervivencia media de 316

días, significativamente superior a los 216 días en los de edad superior a la mediana (tabla 5.12).

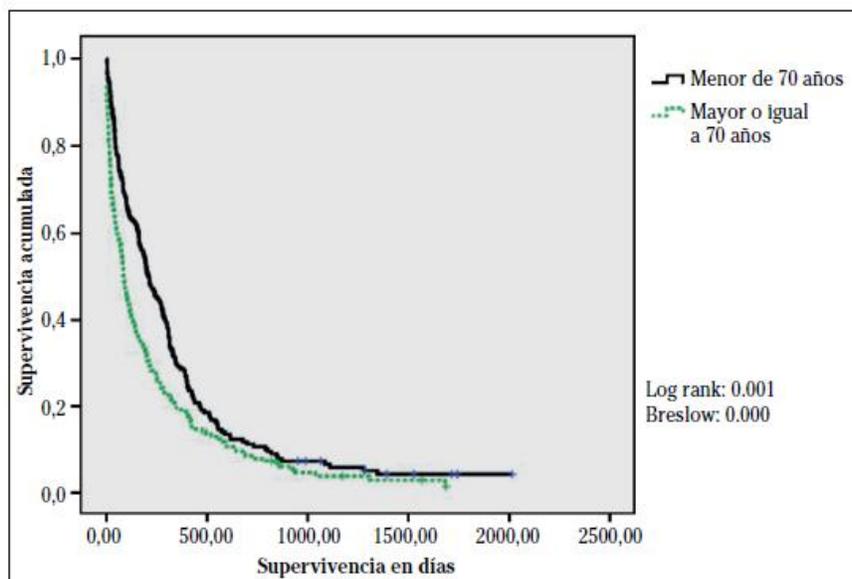


Figura 5.8: Supervivencia en función de la edad (menor de 70 *versus* mayores de 70 años)

Por sexos (figura 5.9), las mujeres presentaron una supervivencia media de 396 días, superior a los 247 días de los varones, aunque la diferencia no es significativa (tabla 5.12).

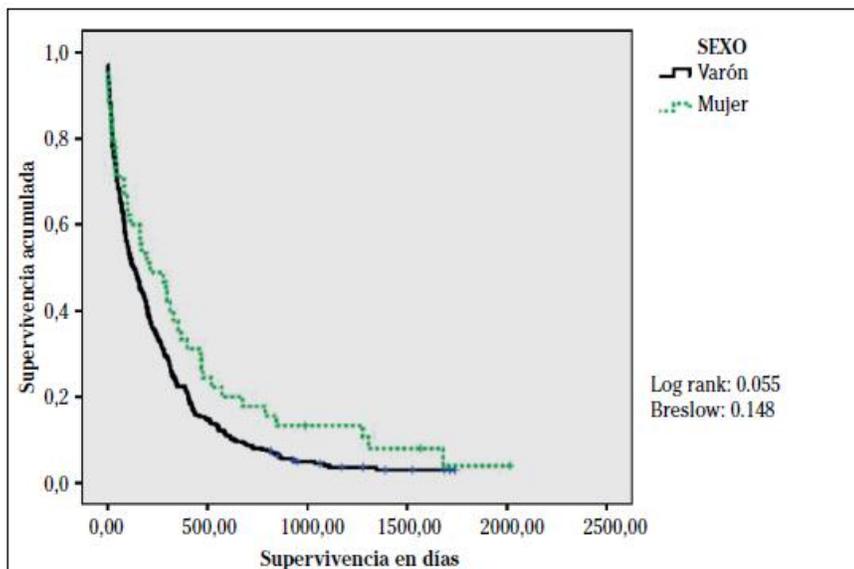


Figura 5.9: Supervivencia en función del sexo

En el cáncer de pulmón microcítico analizamos la supervivencia en función de la presentación como enfermedad limitada o enfermedad extendida (figura 5.10). Los pacientes con enfermedad limitada mostraron una supervivencia media de 374 días, significativamente mayor que los 158 días de los pacientes con enfermedad extendida (tabla 5.12).

En función del estadio, analizamos la supervivencia del cáncer de pulmón no microcítico (figura 5.11) estableciendo 5 grupos, estadio I, estadio II, estadio III-A, estadio III-B y estadio IV. La supervivencia se redujo significativamente con la progresión en el estadiaje, desde los 700 días en el estadio I, hasta los 158 días del estadio IV (tabla 5.12)

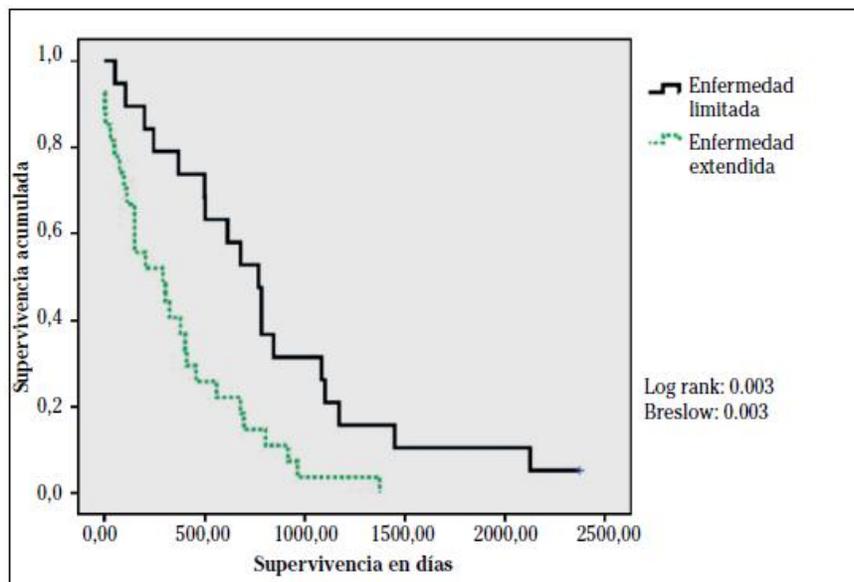


Figura 5.10: Supervivencia en función de estadios. Cáncer de pulmón (células pequeñas)

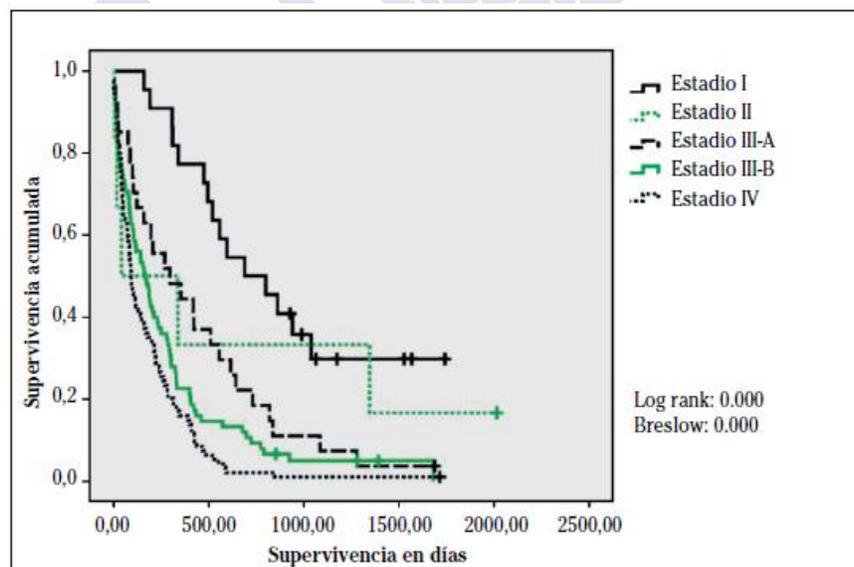


Figura 5.11: Supervivencia en función de estadios. Cáncer de pulmón (no células pequeñas)

## Supervivencia analizada con el método de Kaplan-Meier.

| Variable                | Supervivencia en días.<br>Media (Desviación<br>estándar) | p     |
|-------------------------|--|-------|
| <b>Edad</b>             |  | 0.006 |
| Menor de 70 años        | 316.6 (361)  |       |
| Mayor o igual a 70 años | 216.4 (318)  |       |
| <b>Sexo</b>             |  |       |
| Varón                   | 247.7 (313)  | 0.054 |
| Mujer                   | 396.9 (493)  |       |
| <b>Histología</b>       |  | 0.111 |
| Microcítico             | 220.6 (213)  |       |
| Epidermoide             | 351.7 (406)  |       |
| Adenocarcinoma          | 268.2 (355)  |       |
| Células grandes         | 222.6 (351)  |       |
| <b>Estadio, CPCP</b>    |  | 0.002 |
| Enfermedad limitada     | 331.9 (250)  |       |
| Enfermedad extendida    | 142.2 (141)  |       |
| <b>Estadio, CPNCP</b>   |  | 0.000 |
| I                       | 784.3 (447)  |       |
| II                      | 626.5 (851)  |       |
| III-A                   | 430.1 (425)  |       |
| III-B                   | 269.3 (330)  |       |
| IV                      | 182.4 (386)  |       |

CPCP: Cáncer de pulmón de células pequeñas.

CPNCP: Cáncer de pulmón no de células pequeñas.

Tabla 5.12: Análisis de la supervivencia en función de edad, sexo, histología y estadio tumoral.

## 5.2. Síntomas y motivos de consulta

El síntoma inicial más frecuente fue un síndrome constitucional en el 29,9 % de los casos, seguido de la tos en el 20,9 % de los casos, y en tercer lugar el dolor torácico, que presentaron el 12 % de los pacientes (tabla 5.13).



| <b>Síntoma inicial</b>           | <b>n (%)</b>      |
|----------------------------------|-------------------|
| <b>Síndrome constitucional</b>   | <b>107 (29.9)</b> |
| <b>Tos</b>                       | <b>75 (20.9)</b>  |
| <b>Dolor torácico</b>            | <b>43 (12.0)</b>  |
| <b>Infección respiratoria</b>    | <b>24 (6.7)</b>   |
| <b>Síntomas neurológicos</b>     | <b>24 (6.7)</b>   |
| <b>Dolor músculo-esquelético</b> | <b>22 (6.1)</b>   |
| <b>Incidental</b>                | <b>21 (5.9)</b>   |
| <b>Hemoptisis</b>                | <b>18 (5.0)</b>   |
| <b>Disnea</b>                    | <b>14 (3.9)</b>   |
| <b>Disfonía</b>                  | <b>7 (2.0)</b>    |
| <b>Otros</b>                     | <b>3 (0.9)</b>    |

Tabla 5.13: Síntoma inicial.

En el análisis de los síntomas que motivaron la consulta de los pacientes, el más frecuente fue la disnea en 22,1 % de ellos, seguido por el hallazgo incidental en el 14,8 %, y la hemoptisis en el 12,8 % (tabla 5.14).

| <b>Síntomas de consulta</b>      | <b>n (%)</b>     |
|----------------------------------|------------------|
| <b>Disnea</b>                    | <b>79 (22.1)</b> |
| <b>Incidental</b>                | <b>53 (14.8)</b> |
| <b>Hemoptisis</b>                | <b>46 (12.8)</b> |
| <b>Dolor torácico</b>            | <b>45 (12.6)</b> |
| <b>Síntomas neurológicos</b>     | <b>38 (10.6)</b> |
| <b>Dolor músculo-esquelético</b> | <b>26 (7.3)</b>  |
| <b>Síndrome constitucional</b>   | <b>25 (7.0)</b>  |
| <b>Tos</b>                       | <b>12 (3.4)</b>  |
| <b>Infección respiratoria</b>    | <b>10 (2.8)</b>  |
| <b>Disfonía</b>                  | <b>7 (2.0)</b>   |
| <b>Otros</b>                     | <b>16 (4.7)</b>  |

Tabla 5.14: Síntomas de consulta.

La correlación entre el síntoma inicial y el síntoma de consulta fue moderada, con un coeficiente de correlación de 0,495. Al considerar sólo los síntomas presentes en más del 5 % de los pacientes, los que con más frecuencia coinciden con el síntoma de consulta fueron, hemoptisis (en el 75 % de los casos), la disnea en el 69 % de los pacientes, y los síntomas neurológicos en 68 % (tabla 5.15).

| SÍNTOMA CONSULTA          |   | SÍNTOMA INICIAL |                         |        |            |                        |                |                           |            |                       |          |        |
|---------------------------|---|-----------------|-------------------------|--------|------------|------------------------|----------------|---------------------------|------------|-----------------------|----------|--------|
|                           |   | Disnea          | Síndrome constitucional | Tos    | Hemoptisis | Infección respiratoria | Dolor torácico | Dolor músculo-esquelético | Incidental | Síntomas neurológicos | Disfonía | Total  |
| Disnea                    | n | 9               | 20                      | 26     | 1          | 7                      | 7              | 3                         | 2          | 2                     | 1        | 79     |
|                           | % | 64,30%          | 18,70%                  | 34,70% | 5,60%      | 29,20%                 | 16,30%         | 13,60%                    | 9,50%      | 8,30%                 | 14,30%   | 22,10% |
| Síndrome constitucional   | n | 1               | 18                      | 4      | 0          | 0                      | 0              | 0                         | 2          | 0                     | 0        | 25     |
|                           | % | 7,10%           | 16,80%                  | 5,30%  | 0%         | 0%                     | 0%             | 0%                        | 9,50%      | 0%                    | 0%       | 7,00%  |
| Tos                       | n | 0               | 4                       | 8      | 0          | 0                      | 0              | 0                         | 0          | 0                     | 0        | 12     |
|                           | % | 0%              | 3,70%                   | 10,70% | 0%         | 0%                     | 0%             | 0%                        | 0%         | 0%                    | 0%       | 3,40%  |
| Hemoptisis                | n | 0               | 7                       | 9      | 13         | 3                      | 10             | 0                         | 2          | 1                     | 1        | 46     |
|                           | % | 0%              | 6,50%                   | 12,00% | 72,20%     | 12,50%                 | 23,30%         | 0%                        | 9,50%      | 4,20%                 | 14,30%   | 12,80% |
| Infección respiratoria    | n | 0               | 6                       | 1      | 0          | 2                      | 0              | 0                         | 0          | 1                     | 0        | 10     |
|                           | % | 0%              | 5,60%                   | 1,30%  | 0%         | 8,30%                  | 0%             | 0%                        | 0%         | 4,20%                 | 0%       | 2,80%  |
| Dolor torácico            | n | 1               | 8                       | 12     | 2          | 3                      | 17             | 2                         | 0          | 0                     | 0        | 45     |
|                           | % | 7,10%           | 7,50%                   | 16,00% | 11,10%     | 12,50%                 | 39,50%         | 9,10%                     | 0%         | 0%                    | 0%       | 12,60% |
| Dolor músculo-esquelético | n | 1               | 10                      | 1      | 0          | 1                      | 0              | 12                        | 0          | 1                     | 0        | 26     |
|                           | % | 7,10%           | 9,30%                   | 1,30%  | 0%         | 4,20%                  | 0%             | 54,50%                    | 0%         | 4,20%                 | 0%       | 7,30%  |
| Síntomas neurológicos     | n | 0               | 11                      | 4      | 1          | 1                      | 1              | 2                         | 1          | 16                    | 1        | 38     |
|                           | % | 0%              | 10,30%                  | 5,30%  | 5,60%      | 4,20%                  | 2,30%          | 9,10%                     | 4,80%      | 66,70%                | 14,30%   | 10,60% |
| Incidental                | n | 2               | 15                      | 7      | 1          | 7                      | 6              | 2                         | 10         | 3                     | 0        | 53     |
|                           | % | 14,30%          | 14,00%                  | 9,30%  | 5,60%      | 29,20%                 | 14,00%         | 9,10%                     | 47,60%     | 12,50%                | 0%       | 14,80% |
| Disfonía                  | n | 0               | 1                       | 2      | 0          | 0                      | 0              | 0                         | 0          | 0                     | 4        | 7      |
|                           | % | 0%              | 0,90%                   | 2,70%  | 0%         | 0%                     | 0%             | 0%                        | 0%         | 0%                    | 57,10%   | 2,00%  |

Tabla 5.15: Correlación entre síntoma inicial y síntoma de consulta. Porcentaje de casos donde el síntoma inicial coincide con el síntoma de consulta

No se observaron diferencias en el síntoma inicial o el síntoma de consulta en cuanto a la distribución por sexo.

La disnea fue el motivo de consulta más común para ambos sexos.

El síntoma inicial más frecuente en los varones fue el síndrome constitucional, y en las mujeres la tos (datos no presentados).

No hubo diferencias significativas en el análisis por resultado histológico o por estadíos, ni en el síntoma inicial ni en el síntoma que motivó la consulta médica (datos no presentados).

Sin embargo, se observaron diferencias significativas en función de la edad, tanto en el síntoma inicial, como en el que motivó la consulta médica. El síntoma inicial más frecuente fue el síndrome constitucional en ambos grupos de edad, pero su incidencia aumenta claramente con la edad (23 % de los menores de 70 años y el 38 % en el grupo de más edad). El segundo síntoma más frecuente fue la tos (22 % en el grupo más joven, y el 20 % en los mayores de 70 años). El dolor torácico y los síntomas neurológicos fueron mucho más frecuentes en el grupo de menor edad ( $p = 0,0000$ ) (tabla 5.16).

| <b>Síntoma inicial</b>           | <b>&lt; 70 años<br/>n (%)</b> | <b>≥ 70 años<br/>n (%)</b> | <b>Total<br/>n (%)</b> |
|----------------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------|
| <b>Síndrome constitucional</b>   | <b>40 (37)</b>                | <b>67 (63)</b>             | <b>107 (29.9)</b>      |
| <b>Tos</b>                       | <b>39 (52)</b>                | <b>36 (48)</b>             | <b>75 (20.9)</b>       |
| <b>Dolor torácico</b>            | <b>28 (65)</b>                | <b>15 (35)</b>             | <b>43 (12.0)</b>       |
| <b>Infección respiratoria</b>    | <b>6 (25)</b>                 | <b>18 (75)</b>             | <b>24 (6.7)</b>        |
| <b>Síntomas neurológicos</b>     | <b>18 (75)</b>                | <b>6 (25)</b>              | <b>24 (6.7)</b>        |
| <b>Dolor músculo-esquelético</b> | <b>15 (68)</b>                | <b>7 (32)</b>              | <b>22 (6.1)</b>        |
| <b>Incidental</b>                | <b>13 (62)</b>                | <b>8 (38)</b>              | <b>21 (5.9)</b>        |
| <b>Hemoptisis</b>                | <b>9 (50)</b>                 | <b>9 (50)</b>              | <b>18 (5.0)</b>        |
| <b>Disnea</b>                    | <b>4 (29)</b>                 | <b>10 (71)</b>             | <b>14 (3.9)</b>        |
| <b>Disfonía</b>                  | <b>6 (86)</b>                 | <b>1 (14)</b>              | <b>7 (2.0)</b>         |

**p= 0.000**

Tabla 5.16: Síntoma inicial de acuerdo con la edad (< 70 años vs ≥ 70 años)

En el análisis de los síntomas de consulta, el 21 % del grupo menor de 70 años consultó por disnea, y como un hallazgo incidental en el 16 % de los pacientes. El motivo más frecuente de consulta en el grupo de más edad también fue la disnea (23 % de los casos), pero el segundo más frecuente fue la hemoptisis, que llevó a la consulta al 16 % de los pacientes ( $p = 0,0000$ ) (tabla 5.17).

| Síntoma de consulta       | < 70 años | ≥ 70 años<br>n (%) | Total<br>n (%) |
|---------------------------|-----------|--------------------|----------------|
| Disnea                    | 38 (48)   | 41 (52)            | 79 (22.1)      |
| Incidental                | 29 (55)   | 24 (45)            | 53 (14.8)      |
| Hemoptisis                | 18 (39)   | 28 (61)            | 46 (12.8)      |
| Dolor torácico            | 28 (62)   | 17 (38)            | 45 (12.6)      |
| Síntomas neurológicos     | 21 (55)   | 17 (45)            | 38 (10.6)      |
| Dolor músculo-esquelético | 10 (38)   | 16 (62)            | 26 (7.3)       |
| Síndrome constitucional   | 7 (48)    | 18 (52)            | 25 (7.0)       |
| Tos                       | 9 (75)    | 3 (25)             | 12 (3.4)       |
| Infección respiratoria    | 2 (20)    | 8 (80)             | 10 (2.8)       |
| Disfonía                  | 7 (100)   | 0 (0)              | 7 (2.0)        |

**P=0.010**

Tabla 5.17: Síntoma de consulta de acuerdo con la edad (< 70 años vs ≥ 70 años)

### 5.3. Demoras en el diagnóstico y tratamiento

Se incluyeron en este estudio un total de 307 casos, ya que 51 pacientes fueron excluidos de este análisis, la mayoría (46 casos) por ser el diagnóstico clínico-radiológico. Predominaron los varones (87,1 % de los casos), los fumadores activos en el 44 % de los casos y otro 39,7 % ex fumadores, con diagnóstico en estadios IIIB o IV (79 % de los casos). La quimioterapia se realizó como primer tratamiento en el 53 % de los casos, la cirugía en 3,7 % de los casos, y en 2 casos la radioterapia.

El tiempo medio de Demora de consulta en el Especialista fue de 53,6 días (mediana, 35 días), la Demora en el Diagnóstico, de 31,5 días (mediana, 18 días), la Demora en el Tratamiento fue de 23,5 días (mediana, 14 días) y 55,2 días la Demora Hospitalaria (mediana 35 días).

No se observaron diferencias en cuanto a la demora entre el momento de la presentación del primer síntoma y la primera consulta especializada, o en las características de los pacientes o la enfermedad tumoral, entre las diferentes categorías de demora establecidas (tabla 5.18).

|                                    | 30 días       | 31-60 días    | 61-90 días    | > 90 días     | p     |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Número de casos, n (%)             | 127 (42.1)    | 77 (25.5)     | 47 (15.6)     | 51 (16.9)     |       |
| Edad, media (SD)                   | 68.4 (10.4)   | 65.5 (11.4)   | 67.1 (11.4)   | 66.8 (12.9)   | 0.357 |
| Sexo, n (%)                        |               |               |               |               | 0.618 |
| Masculino                          | 112 (88.2)    | 65 (84.4)     | 43 (91.5)     | 43 (84.3)     |       |
| Femenino                           | 15 (11.8)     | 12 (15.6)     | 4 (8.5)       | 8 (15.7)      |       |
| Estadio, n (%)                     |               |               |               |               | 0.680 |
| I-III A                            | 29 (22.8)     | 18 (23.4)     | 7 (14.9)      | 11 (21.6)     |       |
| III B-IV                           | 98 (77.2)     | 59 (76.6)     | 40 (85.1)     | 40 (78.4)     |       |
| Histología, n (%)                  |               |               |               |               | 0.542 |
| Células pequeñas                   | 19 (15.0)     | 12 (15.6)     | 8 (17.0)      | 6 (11.8)      |       |
| Epidermoide                        | 52 (40.9)     | 28 (36.4)     | 24 (51.1)     | 22 (43.1)     |       |
| Adenocarcinoma                     | 36 (28.3)     | 21 (27.3)     | 9 (19.1)      | 18 (35.3)     |       |
| Células grandes                    | 5 (3.9)       | 3 (3.9)       | 3 (6.4)       | 3 (5.9)       |       |
| Sin clasificar                     | 15 (11.8)     | 13 (16.9)     | 3 (6.4)       | 2 (3.9)       |       |
| Fumador, n (%)                     |               |               |               |               | 0.209 |
| Nunca fumador                      | 19 (15.0)     | 12 (15.6)     | 5 (10.6)      | 13 (25.5)     |       |
| Fumador activo                     | 51 (40.2)     | 39 (50.6)     | 25 (53.2)     | 18 (35.3)     |       |
| Ex-fumador                         | 57 (44.8)     | 26 (33.8)     | 17 (36.2)     | 20 (39.2)     |       |
| Comorbilidad, n (%)                |               |               |               |               | 0.062 |
| Charlson 0                         | 28 (22.0)     | 26 (33.8)     | 9 (19.1)      | 17 (33.3)     |       |
| Charlson 1                         | 39 (30.7)     | 17 (22.1)     | 15 (31.9)     | 14 (27.5)     |       |
| Charlson 2                         | 19 (15.0)     | 16 (20.8)     | 15 (31.9)     | 6 (11.8)      |       |
| Charlson ≥3                        | 41 (32.3)     | 18 (23.4)     | 8 (17.0)      | 14 (27.5)     |       |
| Estado general, n (%)              |               |               |               |               | 0.982 |
| ECOG 1                             | 87 (68.5)     | 56 (72.7)     | 33 (70.2)     | 34 (66.7)     |       |
| ECOG 2                             | 30 (23.6)     | 17 (22.1)     | 10 (21.3)     | 13 (25.5)     |       |
| ECOG 3-4                           | 10 (7.9)      | 4 (5.2)       | 4 (8.5)       | 4 (7.8)       |       |
| Supervivencia, media (SD), en días | 265.0 (278.8) | 288.8 (344.1) | 282.4 (321.8) | 276.3 (304.6) | 0.957 |

Tabla 5.18: Comparativa de características de los pacientes según la Demora de Consulta Especializada.

Al analizar la Demora en el Diagnóstico se observó que los períodos de estudio fueron menores en los pacientes de más edad y aquellos con estadíos avanzados, consiguiendo confirmar el diagnóstico en menos de un mes en el 82,6 % de casos (tabla 5.19).

|   | 30 días       | 31-60 días    | > 60 días     | p     |
|---|---------------|---------------|---------------|-------|
| <b>Número de casos, n (%)</b>             |               |               |               |       |
| <b>Edad, media (SD)</b>                   | 66.9 (11.5)   | 70.9 (10.2)   | 63.2 (10.0)   | 0.009 |
| <b>Sexo, n (%)</b>                        |               |               |               | 0.751 |
| Masculino                                 | 195 (87.1)    | 39 (84.8)     | 29 (90.6)     |       |
| Femenino                                  | 29 (12.9)     | 7 (15.2)      | 3 (9.4)       |       |
| <b>Estadio, n (%)</b>                     |               |               |               | 0.013 |
| I-IIIa                                    | 39 (17.4)     | 15 (32.6)     | 11 (34.4)     |       |
| IIIB-IV                                   | 185 (82.6)    | 31 (67.4)     | 21 (65.6)     |       |
| <b>Histología, n (%)</b>                  |               |               |               | 0.788 |
| Celulas pequeñas                          | 37 (16.5)     | 5 (10.9)      | 3 (9.4)       |       |
| Epidermoide                               | 94 (42.0)     | 20 (43.5)     | 12 (37.5)     |       |
| Adenocarcinoma                            | 59 (26.3)     | 15 (32.6)     | 10 (31.3)     |       |
| Células grandes                           | 11 (4.9)      | 2 (4.3)       | 1 (3.1)       |       |
| Sin clasificar                            | 23 (10.3)     | 4 (8.7)       | 6 (18.8)      |       |
| <b>Fumador, n (%)</b>                     |               |               |               | 0.826 |
| Nunca fumador                             | 38 (17.0)     | 8 (17.4)      | 3 (9.4)       |       |
| Fumador activo                            | 99 (44.2)     | 20 (43.5)     | 14 (43.8)     |       |
| Ex-fumador                                | 87 (38.8)     | 18 (39.1)     | 15 (46.9)     |       |
| <b>Comorbilidad, n (%)</b>                |               |               |               | 0.128 |
| Charlson 0                                | 63 (28.1)     | 10 (21.7)     | 7 (21.9)      |       |
| Charlson 1                                | 60 (26.8)     | 12 (26.1)     | 13 (40.6)     |       |
| Charlson 2                                | 47 (21.0)     | 5 (10.9)      | 4 (12.5)      |       |
| Charlson ≥3                               | 54 (24.1)     | 19 (41.3)     | 8 (25.0)      |       |
| <b>Estado general, n (%)</b>              |               |               |               | 0.484 |
| ECOG 1                                    | 157 (70.1)    | 30 (65.2)     | 23 (71.9)     |       |
| ECOG 2                                    | 49 (21.9)     | 12 (26.1)     | 9 (28.1)      |       |
| ECOG 3-4                                  | 18 (8.0)      | 4 (8.7)       | 0 (0)         |       |
| <b>Supervivencia, media (SD), en días</b> | 268.3 (305.3) | 282.3 (307.7) | 318.2 (316.2) | 0.682 |

Tabla 5.19: Comparativa de características de los pacientes según la Demora de Diagnóstico.

El intervalo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento es más corto en los hombres que en las mujeres, así como en los estadios más avanzados, y en pacientes con peor estado general de salud (tabla 5.20).

|   | 30 días              | 31-60 días           | > 60 días            | p            |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| <b>Número de casos, n (%)</b>             |                      |                      |                      |              |
| <b>Edad, media (SD)</b>                   | <b>66.7 (11.5)</b>   | <b>67.5 (8.2)</b>    | <b>66.3 (10.7)</b>   | <b>0.896</b> |
| <b>Sexo, n (%)</b>                        |                      |                      |                      | <b>0.037</b> |
| Masculino                                 | 196 (89.1)           | 33 (89.2)            | 21 (72.4)            |              |
| Femenino                                  | 24 (10.9)            | 4 (10.8)             | 8 (27.6)             |              |
| <b>Estadio, n (%)</b>                     |                      |                      |                      | <b>0.000</b> |
| I-III A                                   | 28 (12.7)            | 17 (45.9)            | 18 (62.1)            |              |
| III B-IV                                  | 192 (87.3)           | 20 (54.1)            | 11 (37.9)            |              |
| <b>Histología, n (%)</b>                  |                      |                      |                      | <b>0.056</b> |
| Células pequeñas                          | 40 (18.2)            | 2 (5.4)              | 0 (0)                |              |
| Epidermoide                               | 87 (39.5)            | 21 (56.8)            | 11 (37.9)            |              |
| Adenocarcinoma                            | 60 (27.3)            | 9 (24.3)             | 14 (48.3)            |              |
| Células grandes                           | 10 (4.5)             | 2 (5.4)              | 1 (3.4)              |              |
| Sin clasificar                            | 23 (10.5)            | 3 (8.1)              | 3 (10.3)             |              |
| <b>Fumador, n (%)</b>                     |                      |                      |                      | <b>0.081</b> |
| Nunca fumador                             | 30 (13.6)            | 7 (18.9)             | 9 (31.0)             |              |
| Fumador activo                            | 102 (46.4)           | 12 (32.4)            | 12 (41.4)            |              |
| Ex-fumador                                | 88 (40.0)            | 18 (48.6)            | 8 (27.6)             |              |
| <b>Comorbilidad, n (%)</b>                |                      |                      |                      | <b>0.588</b> |
| Charlson 0                                | 62 (28.2)            | 6 (16.2)             | 8 (27.6)             |              |
| Charlson 1                                | 59 (26.8)            | 10 (27.0)            | 9 (31.0)             |              |
| Charlson 2                                | 39 (17.7)            | 11 (29.7)            | 6 (20.7)             |              |
| Charlson ≥3                               | 60 (27.3)            | 10 (27.0)            | 6 (20.7)             |              |
| <b>Estado general, n (%)</b>              |                      |                      |                      | <b>0.024</b> |
| ECOG 1                                    | 144 (65.5)           | 31 (83.8)            | 25 (86.2)            |              |
| ECOG 2                                    | 55 (25.0)            | 6 (16.2)             | 4 (13.8)             |              |
| ECOG 3-4                                  | 21 (9.5)             | 0 (0)                | 0 (0)                |              |
| <b>Supervivencia, media (SD), en días</b> | <b>224.4 (256.6)</b> | <b>433.2 (325.7)</b> | <b>613.8 (377.9)</b> | <b>0.000</b> |

Tabla 5.20: Comparativa de características de los pacientes según la Demora de Tratamiento.

La Demora Hospitalaria fue más corta para los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad (tabla 5.21).

|                                    | 30 días       | 31-60 días    | 61-90 días    | > 90 días     | p     |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Número de casos, n (%)             |               |               |               |               |       |
| Edad, media (SD)                   | 65.9 (12.1)   | 68.5 (10.5)   | 67.5 (8.2)    | 65.0 (10.5)   | 0.233 |
| Sexo, n (%)                        |               |               |               |               | 0.126 |
| Masculino                          | 101 (86.3)    | 80 (90.9)     | 32 (94.1)     | 37 (78.7)     |       |
| Femenino                           | 16 (13.7)     | 8 (9.1)       | 2 (5.9)       | 10 (21.3)     |       |
| Estadio, n (%)                     |               |               |               |               | 0.000 |
| I-III A                            | 12 (10.3)     | 15 (17.0)     | 12 (35.3)     | 24 (51.1)     |       |
| IIIB-IV                            | 105 (89.7)    | 73 (83.0)     | 22 (64.7)     | 23 (48.9)     |       |
| Histología, n (%)                  |               |               |               |               | 0.372 |
| Células pequeñas                   | 23 (19.7)     | 13 (14.8)     | 4 (11.8)      | 2 (4.3)       |       |
| Epidermoide                        | 43 (36.8)     | 42 (47.7)     | 17 (50.0)     | 17 (36.2)     |       |
| Adenocarcinoma                     | 33 (28.2)     | 22 (25.0)     | 8 (23.5)      | 20 (42.6)     |       |
| Células grandes                    | 6 (5.1)       | 4 (4.5)       | 1 (2.9)       | 2 (4.3)       |       |
| Sin clasificar                     | 12 (10.3)     | 7 (8.0)       | 4 (11.8)      | 6 (12.8)      |       |
| Fumador, n (%)                     |               |               |               |               | 0.405 |
| Nunca fumador                      | 19 (16.2)     | 12 (13.6)     | 6 (17.6)      | 9 (19.1)      |       |
| Fumador activo                     | 58 (49.6)     | 32 (36.4)     | 16 (47.1)     | 20 (42.6)     |       |
| Ex-fumador                         | 40 (34.2)     | 44 (50.0)     | 12 (35.3)     | 18 (38.3)     |       |
| Comorbilidad, n (%)                |               |               |               |               | 0.110 |
| Charlson 0                         | 34 (29.1)     | 25 (28.4)     | 6 (17.6)      | 11 (23.4)     |       |
| Charlson 1                         | 27 (23.1)     | 24 (27.3)     | 9 (26.5)      | 18 (38.3)     |       |
| Charlson 2                         | 27 (23.1)     | 11 (12.5)     | 12 (35.3)     | 6 (12.8)      |       |
| Charlson ≥3                        | 29 (24.8)     | 28 (31.8)     | 7 (20.6)      | 12 (25.5)     |       |
| Estado general, n (%)              |               |               |               |               | 0.073 |
| ECOG 1                             | 74 (63.2)     | 61 (69.3)     | 27 (79.4)     | 38 (80.9)     |       |
| ECOG 2                             | 31 (26.5)     | 18 (20.5)     | 7 (20.6)      | 9 (19.1)      |       |
| ECOG 3-4                           | 12 (10.3)     | 9 (10.2)      | 0 (0)         | 0 (0)         |       |
| Supervivencia, media (SD), en días | 204.6 (237.9) | 273.6 (295.7) | 431.9 (364.9) | 435.9 (356.4) | 0.000 |

Tabla 5.21: Comparativa de características de los pacientes según la Demora Hospitalaria.

No se observaron diferencias significativas en la supervivencia media entre las diferentes categorías de Demora de consulta en el Especialista (Tablas 10, 11). Sin embargo, la supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes con una Demora de Tratamiento más larga o con una mayor Demora Hospitalaria (tablas 5.20 y 5.21).

En el análisis multivariante de la supervivencia en función de las diferentes categorías de demora analizadas, se observó que una Demora de Tratamiento o Demora Hospitalaria más prolongada se asocian con una mayor supervivencia, ajustada para el resto de las variables incluidas en el estudio. La Demora de consulta en el Especialista y la Demora en el Diagnóstico no influyen en la supervivencia (tabla 5.22).

|                            | HR    | CI 95%      |
|----------------------------|-------|-------------|
| <b>Demora Especialista</b> |       |             |
| 0-30 días                  | 1     |             |
| 31-60 días                 | 1.039 | 0.761-1.418 |
| 61-90 días                 | 0.979 | 0.682-1.405 |
| ≥91 días                   | 0.894 | 0.628-1.273 |
| <b>Demora Diagnóstico</b>  |       |             |
| 0-30 días                  | 1     |             |
| 31-60 días                 | 0.961 | 0.678-1.363 |
| ≥61 días                   | 1.072 | 0.712-1.614 |
| <b>Demora Tratamiento</b>  |       |             |
| 0-30 días                  | 1     |             |
| 31-60 días                 | 0.808 | 0.542-1.205 |
| ≥61 días                   | 0.424 | 0.260-0.692 |
| <b>Demora Hospital</b>     |       |             |
| 0-30 días                  | 1     |             |
| 31-60 días                 | 0.767 | 0.566-1.039 |
| 61-90 días                 | 0.656 | 0.421-1.020 |
| ≥91 días                   | 0.641 | 0.427-0.961 |
| <b>Demora Total</b>        |       |             |
| 0-90 días                  | 1     |             |
| 91-180 días                | 0.793 | 0.602-1.044 |
| ≥181 días                  | 0.742 | 0.500-1.101 |

**HR: Hazard ratio.**

**CI 95%: Intervalo de Confianza del 95%.**

Tabla 5.22: Supervivencia según demora (Probabilidad de muerte). Ajustado por sexo, edad, tabaquismo, estadio, histología, comorbilidad, estado general.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Incidencia, características clínicas y supervivencia

La incidencia de cáncer de pulmón en nuestra población muestra una situación claramente diferente en cada sexo. En los varones nos situaría entre el tercil superior de incidencia comparado con la población mundial; aunque, en el sexo femenino, estaríamos situados en el tercil inferior de incidencia [194]. Esto parece un reflejo, al menos en parte, de la tardía incorporación de las mujeres de España al tabaquismo [195]. Sin embargo, parece estar produciéndose un cambio en la distribución por sexos del cáncer de pulmón en nuestra comunidad, ya que en este trabajo el 12.6 % de los pacientes con cáncer de pulmón fueron mujeres. En publicaciones previas incluyendo poblaciones cercanas a la nuestra, la proporción de mujeres fue muy inferior. En un trabajo que incluía pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón en los años 1995 y 1996, las mujeres suponían el 4.5 % de los casos [159]. En otra publicación, incluyendo casos diagnosticados entre 1997 y 1999, la población femenina era el 7.3 % del total de pacientes [158]. Esta tendencia es similar a la observada en

otras comunidades españolas, con reducción progresiva de la ratio varones/mujeres [156].

La relación del tabaco con el cáncer de pulmón está bien establecida, pero en los últimos tiempos se está prestando cada vez mayor atención al cáncer de pulmón en no fumadores [196]. La OMS estima la incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores en un 25 % del total de casos, aunque con amplias diferencias entre países y se-xos [196]. En nuestro trabajo casi el 18 % de los casos de cáncer de pulmón se presentaron en pacientes nunca fumadores, muy superior al 6.1 % referido por García-Prim et al, y al 5.3 % de Montero et al [158, 159]. En un estudio multicéntrico español, con datos recogidos en el año 2003, la tasa de nunca fumadores fue del 9.6 %, también claramente inferior a la de nuestros pacientes [160].

La exploración más frecuente para la obtención del diagnóstico fue la fibrobroncoscopia, que nos permitió el diagnóstico del 41.6 % de los casos. Este procedimiento suele ser el más frecuente en todas las series de estudio diagnóstico de cáncer de pulmón [159, 161, 162].

El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide, en el 35.2 % de los casos, seguido del adenocarcinoma en el 23.7 % de pacientes. Este predominio de la histología epidermoide se presenta en todos los estudios recientes realizados en nuestro país [158–164]. En el sexo femenino la distribución de histologías es diferente, siendo 59 % de los casos adenocarcinomas, hallazgo coincidente con otras poblaciones [158, 161, 164, 197]. En USA el adenocarcinoma ya es el tipo

histológico más frecuente en ambos sexos [166], y en Europa también se está incrementando su incidencia relativa [165].

Se plantean diversas causas para justificar el cambio en la distribución relativa de histologías. Por una parte, estaría el aumento del número de casos en no fumadores, ya que el tabaco está más relacionado con el epidermoide y el microcítico [198]. Otra posible explicación es la mayor incidencia en mujeres, en las cuales el adenocarcinoma es más prevalente [164].

Los diagnósticos se realizan en estadíos avanzados, estando más del 78 % de pacientes en estadio III-B o IV en el momento del diagnóstico. Esta proporción de pacientes en estadíos avanzados es claramente superior a la de otros estudios españoles, en los cuales el porcentaje de pacientes en estadíos III-B y IV oscila entre el 49 % y el 69.5 % [159, 161–163].

También es avanzada la edad al diagnóstico con una edad media de 69 años, superior a publicaciones españolas recientes, donde oscila entre 65 y 68 años [158, 159, 161–163].

El tratamiento más frecuente es la quimioterapia, que se utilizó como primer tratamiento en el 53 % de pacientes; siendo la cirugía el tratamiento inicial en el 3.7 % de casos. Esta tasa de tratamiento quirúrgico es inferior a la media de las series publicadas [158, 159, 161–163, 199–202], aunque en otras poblaciones son incluso inferiores. En un estudio multicéntrico español desarrollado

en el año 2003 la tasa de resección en uno de los hospitales incluidos era del 2.5 % [160]. Asimismo, en un estudio inglés desarrollado entre los años 2004-2006 la tasa de tratamientos quirúrgicos era del 3 % en alguno de los Primary Care Trust incluidos [203]. En este caso la tasa de resecciones podría estar sobreestimada en comparación con las de nuestra población, dado que solo incluyen pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) [203].

Lo avanzado de la edad y del estadio al diagnóstico justifica, al menos en parte, el bajo porcentaje de pacientes tratados quirúrgicamente. Es conocida la amplia variabilidad en el tipo de tratamiento entre distintas áreas geográficas. Así, en un estudio prospectivo multicéntrico español, incluyendo todas las cirugías como primer o segundo tratamiento, la tasa de tratamientos quirúrgicos oscila entre el 2.5 % y el 20.6 % [160]. En otro trabajo comparando, con la misma metodología, dos áreas sanitarias de países diferentes, el porcentaje de pacientes tratados con cirugía va del 7 % en Teesside-Inglaterra al 24 % en Varese-Italia [204].

Diversos factores pueden justificar esta variabilidad. Por una parte factores dependientes del paciente: estadio tumoral, edad, comorbilidad o aceptación de la cirugía. Por otra parte factores dependientes del cirujano, con mayor o menor disponibilidad a intervenir pacientes con pronósticos menos favorables (pobre función pulmonar o edad avanzada). En tercer lugar pueden influir factores institucionales como la disponibilidad de Servicio de Cirugía Torácica [199, 202, 203, 205]. En nuestro caso pudo influir el hecho de no

disponer de Servicio de Cirugía Torácica en nuestro hospital, debiendo derivarse los pacientes a otros hospitales.

La supervivencia al primer año fue del 25 %, y se reduce al 4 % al tercer año del diagnóstico. La supervivencia de nuestra población es de las más bajas entre las series publicadas de países occidentales. En el primer año encontramos algunas publicaciones con tasas de supervivencia incluso menores, como el 23 % registrado en un área de Inglaterra y el 21 % en otro estudio escocés [204, 206], aunque en la mayor parte de estudios se refieren supervivencias en el primer año superiores, entre el 29 % y el 48 % [158, 164, 165, 201]. El hecho de que nuestros pacientes sean de mayor edad, se diagnostiquen en estadios de la enfermedad más avanzado, y presenten menores tasas de tratamientos quirúrgicos, podrían ser algunos de los factores condicionantes de estas bajas tasas de supervivencia.

## 6.2. Síntomas y motivos de consulta

La sintomatología del cáncer en general, y del cáncer de pulmón en particular, parece ser subestimada en la práctica médica, como se ha mencionado por algunos autores [207]. Exponen como probables causas, poner demasiado énfasis en los programas de cribado poblacional, actitudes nihilistas sobre los beneficios de la identificación de estos síntomas, o considerar que el diagnóstico requiere exploraciones complementarias complejas, minimizando la importancia de la sintomatología [207].

A pesar de ello, algunos autores han identificado síntomas, como disnea o hemoptisis, que se asocian significativamente con el cáncer de pulmón, especialmente en contextos epidemiológicos favorables, como sería fumar durante un período largo, o la asociación con otros síntomas comunes en pacientes con este tipo de tumor [43, 208–210].

Otros estudios sugirieron que una mayor concienciación, de la población en general y de los médicos de familia, sobre los signos y síntomas del cáncer de pulmón podría mejorar el pronóstico de la enfermedad, aunque el diseño de estos estudios no permiten que se puedan extraer conclusiones definitivas [211, 212].

El síndrome constitucional, la tos y el dolor torácico son los síntomas iniciales más comunes en nuestros pacientes, lo cual es similar a la de otras poblaciones, aunque hay algunas diferencias entre las distintas series [41–43, 161, 167, 187, 213, 214].

En nuestro estudio, sólo el 3,4% de los pacientes estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico, aunque el diagnóstico fue incidental en 15,45% de los casos, ya que a pesar de tener síntomas relacionados con el tumor, éstos no fueron el motivo de consulta. Hay una amplia variación entre las diferentes poblaciones de la proporción de personas diagnosticadas incidentalmente. En países similares al nuestro, la proporción de diagnósticos incidentales puede variar entre el 7% registrado en los estudios suecos e italianos [204, 213], hasta el 21% en una población de Inglesa [204].

Sin embargo, el hecho de que el diagnóstico de cáncer de pulmón fuera incidental no implica que el paciente estuviera asintomático, como se muestra en nuestro estudio. En un estudio realizado en Suecia, que claramente diferenciaba entre los síntomas del paciente y el motivo de consulta que condujo al diagnóstico del cáncer, el 7 % de casos fueron diagnósticos incidentales a pesar de que casi el 97 % de los pacientes tenía síntomas asociados con cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico [213]. Otro estudio reciente escocés confirmó la elevada frecuencia de los síntomas en estos pacientes antes del diagnóstico, dado que el 7 % de ellos no refieren síntomas, pero al presentarle una lista de posibles síntomas asociados con la enfermedad, la mayoría de los pacientes que han dicho estar asintomáticos reconoce algún síntoma asociado con cáncer de pulmón, reduciendo así la proporción de pacientes sin síntomas al 1 % [187].

Contrariamente a lo que cabría esperar, la presentación en la fase asintomática, como un hallazgo casual, no es significativamente más frecuente en las etapas iniciales del cáncer de pulmón. Incluso en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) el hallazgo incidental es ligeramente más frecuente en la enfermedad extendida que en la enfermedad limitada. De hecho, los 6 casos diagnosticados de forma incidental de cáncer de pulmón de células no pequeñas estuvieron en la etapa III o IV-B (datos no presentados). Sin embargo, otros autores informan diferencias en los síntomas por estadios. En un estudio con una población danesa, se observó una diferencia significativa de la sintomatología entre estadios, con la presentación

asintomática como la más frecuente en el estadio I (alrededor de 30 % de los casos) y la hemoptisis en el estadio IV [215]. En un estudio de Chen et al con una población de Texas-EE.UU., la proporción de diagnósticos incidentales fue significativamente menor en los estadios precoces que en los estadios avanzados [216].

No se observaron diferencias en la sintomatología, ya sea en lo que respecta el sexo del paciente, o a la histología del tumor.

Resultados contradictorios se observan en la literatura. En un estudio desarrollado en Texas, el tipo epidermoide se presentó con más frecuencia como asintomático que el adenocarcinoma [216]. Por otra parte, en un reciente estudio español, las diferencias entre histologías en cuanto a los síntomas fue significativa, siendo el epidermoide y el adenocarcinoma los que más frecuentemente se presentan como un hallazgo incidental [217].

También se han publicado resultados discordantes en cuanto a la asociación entre el sexo y los síntomas. En el estudio de Chen et al, al igual que en nuestra población, no se observaron diferencias en la sintomatología entre hombres y mujeres [216], mientras que en el estudio de Villamil et al, se encontraron diferencias significativas, siendo la hemoptisis mucho más frecuente en los varones, y la disnea en las mujeres [217].

La edad puede determinar la diferente expresión de los síntomas, tanto en el inicio de la sintomatología como en el síntoma

de consulta. En este sentido, diversos trabajos muestran diferencias significativas entre los menores de 70 años y los de edad más avanzada [216,217], como sucede en nuestro trabajo. En cualquier caso, los síntomas más frecuentes en cada grupo de edad son diferentes entre los trabajos publicados, ya que en nuestra población el hallazgo incidental fue más frecuente en la población de menor edad, mientras que en los estudios realizados por Chen et al y Villamil et al, la proporción de casos con diagnóstico incidental se incrementaron con la edad [216,217].

En el análisis de la correlación entre el síntoma inicial y el síntoma que motivó la consulta del paciente, se observó que ninguno de los tres más comunes coincidió, siendo moderada la correlación global. La hemoptisis, la disnea y los síntomas neurológicos fueron los que más a menudo llevaron a la consulta médica cuando eran el síntoma inicial del paciente. En nuestra población, el 75% de los pacientes que tenían hemoptisis como primer signo de un tumor terminó consultando por esta razón, similar a la de otras poblaciones [213]. Por otro lado, cuando el síntoma inicial fue la tos o síntomas compatibles con una infección respiratoria, era poco frecuente que el paciente consultase por estos síntomas. En este sentido, se sabe que la tos es el síntoma más común en pacientes con cáncer de pulmón, pero también es uno de los síntomas más comunes de consulta en Atención Primaria, lo que podría explicar la falta de correlación entre el síntoma inicial y el síntoma de consulta [218].

### 6.3. Demoras en el diagnóstico y tratamiento

El tiempo de respuesta es una de las principales dimensiones en la asistencia sanitaria [177]. Su análisis y la comparación entre las diferentes poblaciones pueden ayudar a identificar puntos de mejora en el manejo diagnóstico y terapéutico de una enfermedad. En el caso del cáncer de pulmón, una revisión sistemática reciente mostró que hay mucha variabilidad entre diferentes poblaciones en cuanto al tiempo requerido para el estudio diagnóstico y para el inicio del tratamiento. También es variable la relación entre los períodos de demora y el pronóstico de los pacientes, pues tiempos de estudio y tratamiento más cortos se asocian con mejor pronóstico en unos estudios y con peor pronóstico en otros [172].

El tiempo de demora para la primera consulta del especialista comienza con la identificación de los signos y los síntomas por parte del paciente, que son frecuentemente subestimados debido a la escasa especificidad de los síntomas o por considerarlos relacionados con otras comorbilidades [187]. Además, los pacientes con cáncer de pulmón suelen tener una demora mayor para ser derivado a un especialista por el médico general, frente a otros tumores [219]. La mediana de la demora en 35 días en nuestro estudio nos coloca dentro de los valores medios en comparación con otras poblaciones [41, 178, 179, 185].

El tiempo requerido para completar el estudio diagnóstico en nuestra Área, después de la consulta con el especialista parece lar-

go, ya que la media es de 31 días (mediana 18 días) superando las dos semanas de demora recomendado por la BTS [176]. La mayoría de los estudios publicados muestran tiempos más cortos, con la excepción de un estudio multicéntrico en Polonia [175, 178, 180, 181, 185, 213, 220].

Por otro lado, la demora entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento en nuestra Área (14 días) parece aceptable, ya que éste es un período menor que la mayoría de los mencionados en la literatura [171, 173, 177, 178, 181, 185, 219, 220]. Esta demora relativamente corta podría tener una influencia en la baja tasa de cirugía realizada a nuestros pacientes, ya que estos suelen requerir estudios más complejos que prolongan los tiempos de demora [171].

Por lo que respecta a la Demora Hospitalaria, nuestra demora está alrededor de la media de los publicados, la mayor demora diagnóstica se compensó con una demora más corta hasta el tratamiento [174, 179–182, 220].

El análisis de los factores asociados con la mayor demora en nuestra población muestra que mayor edad, enfermedad tumoral más avanzada, sexo masculino, y peor estado general se asocian con demoras más cortas.

Los datos aportados en la literatura muestran resultados divergentes entre los diferentes estudios. La mayoría de los estudios mencionan que los estadíos más avanzados se asociaron con un pro-

ceso asistencial más rápido [171, 174, 177, 179–183], aunque en un número similar de estudios no se observó ninguna relación entre el estadiaje y el manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes [173, 184–186, 213, 221]. Pero también algunos autores demuestran lo contrario, con una demora más corta en pacientes con estadíos menos avanzados de la enfermedad tumoral [41, 215]. En una publicación reciente, Brocken et al, refieren que una enfermedad tumoral más avanzada se asocia con una demora más corta en el diagnóstico, pero con una demora más larga en el tratamiento [220].

Nuestros resultados coinciden con un estudio llevado a cabo en los hospitales de la Universidad de Texas, donde el retraso del tratamiento fue más corto en la población de más edad [173]. Sin embargo, la mayoría de los autores no observaron ninguna relación entre la edad y las demoras en el proceso diagnóstico o terapéutico [181, 184–188]. Por el contrario, en los estudios realizados por Myrdal et al y Lovgren et al, demostraron que la demora aumenta con la edad [174, 213].

El sexo no se ha asociado con los tiempos de demora en la mayoría de las publicaciones [173, 174, 181, 184–186, 213]. En nuestro estudio, al igual que para Smith et al con una población escocesa, el sexo masculino se asoció con una demora más corta, mientras que en una población de Noruega se observó un retraso mayor en los hombres [180]. Esto podría estar relacionado con las diferencias de comportamiento entre los sexos para ir al médico. Algunos hombres podrían retrasar la consulta por considerar que no es muy mas-

culino, y evitar parecer neurótico. Las mujeres también consultan antes debido a que tienen un contacto más regular con el sistema de salud, tanto motivado por ellas mismas como por sus familias [187].

En cuanto al estado general tampoco se pueden extraer conclusiones definitivas de la literatura. Así, Rolke observó una demora más corta en pacientes con un mal estado general, como en nuestra población [180]. Los resultados de otros autores son diferentes, observándose menor tiempo de respuesta en los pacientes con un peor estado general [41], mientras que en otros se demostró que el mal estado general no tenía influencia sobre el manejo diagnóstico o terapéutico del cáncer de pulmón [188, 193].

Además de estos factores que parecen asociados con los tiempos de manejo diagnóstico y terapéutico de nuestros pacientes, han sido analizados otros factores que podrían tener una influencia en el tiempo de demora. Así, el tipo histológico de células pequeñas se ha asociado con una demora más corta [179, 181]. La comorbilidad respiratoria también muestra resultados contradictorios, asociados con demoras más cortas por algunos autores [222], y con menor tiempo de respuesta en otros [187, 214].

La implementación de las vías clínicas específicas para la gestión del cáncer de pulmón, tampoco logró resultados consistentes, ya que en algunos hospitales no se observaron diferencias significativas en el retraso en comparación con un enfoque multidisciplinario sin una vía clínica [223], mientras que en otros las vías clínicas optimizaron

los tiempos de demora [224].

Se ha observado que una demora del tratamiento más larga o una demora hospitalaria más prolongada se asocian con una mayor supervivencia, pero no se demostró relación significativa entre la supervivencia y la demora de consulta en el especialista o la demora en el diagnóstico. Los hallazgos en la literatura sobre este aspecto también muestran resultados contradictorios. Algunos autores refieren que los retrasos más largos se asocian con una mayor supervivencia [174, 177, 179, 181, 183]. Para otros, hay una relación inversa, con un aumento de la supervivencia en pacientes con una menor demora [41, 178]. Por último, en algunos estudios, no se ha observado relación entre las demoras diagnósticas o terapéuticas y la supervivencia [173, 220, 225].

Uno de los factores que podrían explicar un mejor pronóstico en los casos con mayor demora, sería que los pacientes tratados quirúrgicamente tienen un aumento de la supervivencia, y al mismo tiempo, requieren estudios más complejos y más largos antes de iniciarse el tratamiento, lo cual podría condicionar una mayor supervivencia con demoras más largas [171, 177].

Un estadio más avanzado del tumor, el mal estado general y una edad más avanzada, son factores asociados con demoras más cortas en nuestra población, y con una menor supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón [226–228]. Esta interrelación entre características asociadas al mismo tiempo entre demoras más cortas y

una peor supervivencia, podría explicar en parte la pobre supervivencia de los pacientes con demoras más cortas.

La inconsistencia de los resultados, tanto en el tiempo de respuesta, como su influencia sobre la supervivencia podrían estar asociados con varios aspectos. Los resultados de algunos estudios apoyan la importancia del sistema de salud como causa de modificación de los tiempos de respuesta. Así, en una población de EE.UU., la preocupación por el coste del tratamiento ha sido identificada como una de las causas de la demora de consulta [229]. En otros estudios, comparando demoras entre distintos hospitales, han demostrado que el tipo de hospital es un factor determinante en el tiempo de respuesta [173,186].

Las características de las poblaciones también son diferentes. El sexo masculino predomina en nuestro estudio, siendo el 87% de nuestros pacientes varones, con una edad media de 68,7 años. En el estudio realizado por Gould et al, el porcentaje de varones alcanzó el 98%, mientras que en la de Yorio et al, el 52% de los casos eran varones [173,177]. En cuanto a la edad, hay estudios en poblaciones con una media de edad desde 63 años [173], hasta 72 años [175].

En cuanto a los diagnósticos incluidos, algunos autores excluyen el cáncer de pulmón de células pequeñas [173,177,183], otros incluyen todos los casos confirmados por citohistología [180], mientras que otros también analizan casos sin confirmación histológica [213].

También hay una amplia variación en los tipos de tratamiento. En nuestro estudio, sólo hemos incluido los pacientes con tratamiento activo, siendo la quimioterapia la más frecuente (53 % de los casos), mientras que la cirugía fue el tratamiento inicial en el 3,7 % de los casos. Al igual que en nuestro caso, algunos autores excluyeron los casos con tratamiento paliativo [181,220], mientras que otros los incluyeron [178]. El porcentaje de pacientes tratados quirúrgicamente también es muy variable, entre el 16 % en el estudio de Lovgren et al, hasta el 24 % en el de Radzikowska et al [178,213].

#### 6.4. Limitaciones

Como limitación de nuestro estudio, indicar que no hemos podido incluir los casos diagnosticados y tratados en la medicina privada, por no tener contacto asistencial con el hospital. Teniendo en cuenta las características de la asistencia sanitaria en nuestro país, universal y gratuita, y la complejidad del proceso diagnóstico-terapéutico del cáncer de pulmón, es poco probable que el número de casos potencialmente perdidos en la asistencia privada supongan un cambio relevante en los resultados del estudio.

Por otra parte, al ser un estudio retrospectivo, podría haber un error en los datos disponibles en el momento en que comenzaron los síntomas, aunque no debería ser sistemático, por lo que sólo tendría una influencia limitada sobre nuestros resultados. Además, podría no ser ético analizar prospectivamente la influencia del tiempo de

atención en la supervivencia. Por otro lado, la naturaleza transversal del estudio no permite establecer relaciones causales entre el tiempo de la atención y la supervivencia, o en las causas de menor tiempo de respuesta. La estratificación de los periodos de demora analizados fue arbitraria, decidida por consenso de los investigadores en base a la metodología utilizada en otras publicaciones. Creemos que el uso de los períodos de tiempo específicos hace que sea más fácil de comparar con los resultados de otros autores, mientras que el uso de medias y medianas de nuestra distribución puede hacer que sea más difícil para las comparaciones posteriores.

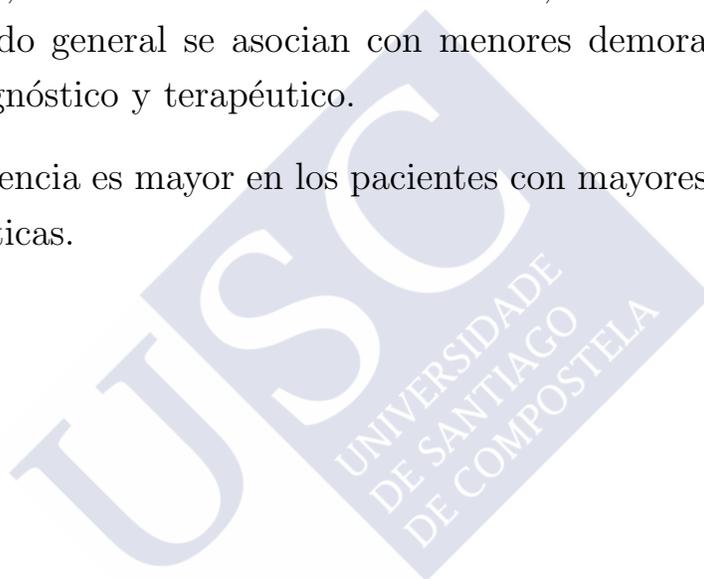
Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio para el estudio de los tiempos de demora diagnósticos y terapéuticos es la inclusión de todos los casos confirmados citohistológicamente en un área de salud específico. La precisión de las fechas de consulta, del diagnóstico y del tratamiento están identificados claramente, ya que han sido extraídas de las historias clínicas de los pacientes. En cuanto al método de análisis, el ajuste por análisis multivariante de la supervivencia en función de variables que pueden ser factores de confusión, como el sexo, la edad, el tabaquismo, el estadiaje, la histología, la comorbilidad y el estado general, deben limitar los sesgos derivados de cada uno de estos factores por separado.



## 7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de CP en nuestra área sanitaria, sigue predominando en varones fumadores, aunque la incidencia en el sexo femenino y en nunca fumadores es superior a otras poblaciones de nuestro entorno.
2. El diagnóstico se lleva a cabo en fases avanzadas de la enfermedad, estando el 79 % de pacientes en estadio III-B o IV.
3. El tipo histológico más frecuente fue el epidermoide, seguido del adenocarcinoma.
4. La tasa de tratamiento quirúrgico parece baja, siendo la cirugía el tratamiento inicial en el 3.7 % de los pacientes.
5. La supervivencia es pobre, siendo al primer año del 25 %, que se reduce al 4 % al tercer año.
6. En el momento del diagnóstico, el 97 % de los pacientes presentan síntomas relacionados con el tumor, aunque no sea el motivo de consulta.
7. Los síntomas iniciales más frecuentes son el síndrome general, la tos y el dolor torácico.

8. El motivo de consulta más frecuente fue la disnea, el hallazgo incidental y la hemoptisis.
9. Las demoras diagnósticas en los pacientes con CP en nuestra población parecen excesivamente largos.
10. Mayor edad, estadio tumoral más avanzado, sexo masculino y peor estado general se asocian con menores demoras en el manejo diagnóstico y terapéutico.
11. La supervivencia es mayor en los pacientes con mayores demoras diagnósticas.



## Bibliografía

- [1] Adler I, *Primary malignant growths of the lungs and bronchi*. New York: Longmans. Green and Company;1912.
- [2] Parkin DM, Pisan P, Ferlay I. *Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990*. Int J Cancer 1999;80:827-41.
- [3] Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P. Globocan 2000: *Cancer incidence and mortality worldwide*. IARC Cancer Bases 2001;5.
- [4] Liu BQ, Peto R, Chen ZM, Boreham J, Wu YP, Li JY, Campbell TC, Chen JS. *Retrospective proportional mortality study of one million deaths*. BMJ 1998;317:1411-1422.
- [5] Peto R, López AD, Boreham J, Thun M, Health C Jr. *Mortality from smoking in developed countries 1950-2000. Indirect estimates from national vital statistics*. Oxford. UK: Oxford University Press:1994.
- [6] Instituto Nacional de Estadística. *Fallecimientos en España por todas las causas (año 2003)*. Disponible en: [www.ine.es](http://www.ine.es)
- [7] López-Abente G, Pollan M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Heirbar V, Suárez B, et al. *Plan integral del cáncer: situación del*

- cáncer en España*. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Diciembre 2003.
- [8] *Health effects of exposure to radon (BEIR VI)*. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, 1999.
- [9] Samet JM, Cohen AJ. *Air pollution and lung cancer*. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, eds. *Air pollution and health*. San Diego, CA: Academic Press, 1999; 841-864.
- [10] International Agency for Research on Cancer. *Tobacco smoking. Conclusions and evaluations*. Lyon, 2005.
- [11] Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. *Epidemiology of lung cancer*. *Chest* 2007;132:29S-55S.
- [12] Van Zandwijk N. *Aetiology and prevention of lung cancer*. *Eur Respir Mon* 2001;17:13-33.
- [13] *The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General*. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90-8416.
- [14] Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. *The changing epidemiology of lung cancer in Europe*. *Lung Cancer* 2003;41:245-58.
- [15] Khuder SA. *Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis*. *Lung Cancer* 2001;31:1399-48.

- [16] Charloux A, Quoix E, Wolkove N, et al. *The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma*. Int J Epidemiol 1997;26:14-23.
- [17] Carrión Valero F, Hernández Hernández JR. *El tabaquismo pasivo en adultos*. Arch Bronconeumol 2002;38:137-46.
- [18] Taylor R, Cumming R, Woodward A, Black M. *Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis*. Aust NZJ Public Health 2001;25:203-11.
- [19] Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. *The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke*. BMJ 1997;315:980-8.
- [20] Boffetta P. *Involuntary smoking and lung cancer*. Scand J Work Environ Health 2002;28 (suppl 2):30-40
- [21] Environmental Protection Agency. *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other diseases*. Washington DC, EPA,, 1992.
- [22] International Agency for Research on Cancer. *Involuntary smoking*. Lyon, 2005.
- [23] González CA, Agudo A. *Occupational cancer in Spain*. Environ Health Perspect 1999;107 (suppl 2):273-7.
- [24] Badorrey MI, Monsó E, Teixidó A, Pifarré R, Rosell A, Llatjós M. *Frecuencia y riesgo de neoplasia broncopulmonar relacionada con asbesto*. Med Clin (Barc) 2001;117:1-6.

- [25] Neuberger JS, Field RW. *Occupational lung cancer in nonsmokers*. Rev Environ Health 2003;18:251-67.
- [26] Boffetta P. *Epidemiology of environmental and occupational cancer*. Oncogene 2004;23:6392-403.
- [27] López MJ, Nebot M. *Tabaquismo pasivo: un riesgo ignorado*. Med Clin (Barc) 2004;1123:503-504.
- [28] Wells AJ. *Lung cancer from passive smoking at work*. Am J Public Health 1998;88:1025-9.
- [29] Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. *Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics*. Epidemiology 1995;6:617-24.
- [30] Samet JM. *Environmental causes of lung cancer. What do we know in 2003*. Chest 2004;125 (suppl): 80-83.
- [31] Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. *Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative análisis of individual data from 13 European case-control studies*. BMJ 2005; 330: 223-5.
- [32] Schwartz AG. *Genetic predisposition to lung cancer*. Chest 2004;125 (suppl) :86-9.
- [33] Houlston RS. *CYP1A1 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis*. Pharmacogenetics 2000;10:105-14.
- [34] Vineis P, Veglia F, Benhamou S, Butkiewicz D, Cascorbi I, Clapper ML, et al. *CYP1A1 T3801 C polymorphisms and lung cancer: a pooled analysis of 2451 cases and 3358 controls*. Int J Cancer 2003;104:650-7.

- [35] Benhamou S, Lee WJ, Alexandrie AK, Boffetta P, Bouchardy C, Butkiewicz D, et al. *Meta and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk*. Carcinogenesis 2002; 23:1343-50.
- [36] Hu Z, Wei Q, Wang X, Shen H. *DNA repair gene XPD polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis*. Lung Cancer 2004; 46:1-10.
- [37] Donaldson MS. *Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet*. Nutricion Journal 2004; 3:19.
- [38] WHO. *Recommendations for preventing cancer*. Disponible en: URL: [http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao\\_cancer.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/gsfao_cancer.pdf)
- [39] Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. *The 2004 World Health Organization classification of lung tumors*. Semin Roentgenol 2005; 40(2):90-7.
- [40] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. *International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma*. J Thorac Oncol. 2011 Feb;6(2):244-85
- [41] Buccheri G, Ferrigno D. *Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time*. Eur Respir J 2004; 24:898-904.

- [42] Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, et al. *Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis.* Thorax 2005; 60:314-319.
- [43] Hamilton W, Peters TJ, Round A, et al. *What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-controlled study.* Thorax 2005; 60:1059-1065
- [44] Carbone PP, Frost JK, Feinstein AR, et al. *Lung cancer: perspectives and prospects.* Ann Intern Med 1970; 73:1003-1024.
- [45] Koyi H, Hillerdal G, Branden E. *A prospective study of a total material of lung cancer from a county in Sweden 1997-1999.* Lung Cancer 2002; 36(1):9-14.
- [46] Quarterman RL, McMillan A, Ratcliffe MB, et al. *Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage non-small cell lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125:108-114.
- [47] Aragonese FG, Moreno N, Leon P, et al. *Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma.* Lung Cancer 2002; 36:59-63.
- [48] Colice GL. *Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph.* Chest 1997; 111:877-884.
- [49] Colice GL, Chapper GJ, Frenchman SM, et al. *Comparison of computerized tomography with fiberoptic bronchoscopy in iden-*

- tifying endobronchial abnormalities in patients with known or suspected lung cancer. Am Rev Respir Dis 1985; 131:397-400.*
- [50] Yellin A, Rosen A, Reichert N, et al. *Superior vena cava syndrome. Am Rev Respir Dis 1990; 141:1114-1118.*
- [51] Onuiigbo WIB. *The spread of lung cancer to the heart, pericardium and great vessels. Jpn Hearth J 1974; 15:234-238.*
- [52] Merchut MP. *Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. Arch Inter Med 1989; 149:1076-1080.*
- [53] Rohwedder JJ, Handley JA, Kerr D. *Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. Chest 1990; 98:1393-1396.*
- [54] Patel AM, Davila DG, Peters SG. *Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. Mayo Clin Proc 1993; 68:278-287.*
- [55] Grippi MA. *Clinical aspects of lung cancer. Semin Roentgenol 1990; 25:12-24.*
- [56] Mazzone PJ, Arroliga AC. *Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. Curr Opin Pulm Med 2003; 9:313-320.*
- [57] Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. *Parathyroid hormone-related protein. Crit Rev Biochem Mol Biol 1991; 26:377-395.*
- [58] Hiraki A, Ueoka H, Bessho A, et al. *Parathyroid hormone-related protein measured at the time of first visit is an indicator of bone metastases and survival in lung carcinoma patients with hypercalcemia. Cancer 2002; 95:1706-1713.*

- [59] Moses AM, Scheinman SJ. *Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy*. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20:489-506.
- [60] Johnson BE, Chute JP, Rushin J, et al. *A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1669-1678.
- [61] List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. *The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell cancer*. J Clin Oncol 1986; 4:1191-1198.
- [62] Mendelsohn G, Baylin SB. *Ectopic hormone production: biological and clinical implications*. Prog Clin Biol Res 1984; 142:291-316.
- [63] Ilias K, Torpy D, Pacak k, et al. *Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion*. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4955-4962.
- [64] Hansen M, Bork E. *Peptide hormones in patients with lung cancer*. Recent Results Cancer Res 1985; 99:180-186.
- [65] Olan F, Portela M, Navarro C, et al. *Circulating vascular endothelial growth factor concentrations in a case of pulmonary hypertrophic osteoarthropathy*. J Rheumatol 2004; 31:614-616.
- [66] Shneerson JM. *Digital clubbing and hypertrophic osteoarthropathy*. Br J Dis Chest 1981; 75:113-131.
- [67] Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD. *Digital clubbing and lung cancer*. Chest 1998; 114:1535-1537.

- [68] Prakash U. *Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing*. In: Sackner MA, ed. *Weekly updates: pulmonary medicine; lesson 30*. Princeton, NJ: Biomedica, 1978; 2-7.
- [69] Stenseth JH, Clagett OT, Woolner LB. *Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy*. *Dis Chest* 1967; 52:62-68.
- [70] Swash M, Schwartz MS. *Paraneoplastic syndromes*. In: Johnson RT, ed. *Current therapy in neurologic disease*. Philadelphia, PA: BC Decker;1990;236-243.
- [71] Mareska M, Gutmann L. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. *Semin Neurol* 2004; 24:149-153.
- [72] Seute T, Leffers P, ten Velde GPM, et al. *Neurologic disorders in 432 consecutive patients with small cell lung carcinoma*. *Cancer* 2004; 100:801-806.
- [73] Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. *Autoantibodies in paraneoplastic syndromes associated with small-cell lung cancer*. *Neurology* 1988; 38:1391-1398.
- [74] Dropcho EJ. *Autoimmune central nervous system paraneoplastic disorders*. *Ann Neurol* 1995; 37:S102-S113.
- [75] Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et al. *Favourable prognosis en Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell carcinoma*. *Lancet* 1999; 353:117-118.
- [76] Macfarlane JCW, Doughty BJ, Crosbie WA. *Carcinoma of the lung: an analysis of 362 cases diagnosed and treated in one year*. *Br J Dis Chest* 1962; 56:57.

- [77] Byers TE, Vena JE, Rzepka TF. *Predilection of lung cancer for the upper lobes: an epidemiologic inquiry*. J Natl Cancer Inst 1984; 72(6):1271-5.
- [78] Quinn D, Gianlupi A, Broste S. *The changing radiographic presentation of bronchogenic carcinoma with reference to cell types*. Chest 1996; 110(6):1474-9.
- [79] Sider L. *Radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma*. Radiol Clin North Am 1990; 28:583-597.
- [80] Rivera MP, Mehta AC, for the American College of Chest Physicians. *Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition)*. Chest 2007; 132(3 Suppl):131S-148S.
- [81] Arroliga AC, Matthay RA. *The role of bronchoscopy in lung cancer*. Clin Chest Med 1993; 14:87-98.
- [82] Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. *Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer*. Clin Chest Med 2002; 23:137-58.
- [83] Mentzer SJ, Swanson SJ, DeCamp MM, et al. *Mediastinoscopy, thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the diagnosis and staging of lung cancer*. Chest 1997; 112(4 suppl):239S-41S.
- [84] Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. *Clinical practise: the solitary pulmonary nodule*. N Engl J Med 2003; 348:2535-2542.

- [85] Hartman TE. *Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule*. Radiol Clin North Am 2005; 43:459-65.
- [86] Tang AW, Moss HA, Robertson RJ. *The solitary pulmonary nodule*. Eur J Radiol 2003; 45:69-77.
- [87] Ost D, Fein A. *Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule*. Am J Resp Crit Care Med 2000; 162: 782-87.
- [88] Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, Cook DJ. *Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis*. Thorax 1999; 54: 884-93.
- [89] Shaham D, Guralnik L. *The solitary pulmonary nodule: radiologic considerations*. Sem Ultrasound 2000; 21: 97-115.
- [90] Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. *The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules*. Arch Int Med 1997; 157:849-55.
- [91] Takashima S, Sone S, Li F, et al. *Small solitary pulmonary nodules ( $\leq 1$ cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: Reliable high resolution CT features of benign lesions*. AJR 2003; 180:955-64.
- [92] Yankelevitz DF, Henschke CI. *Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign?* AJR 1997; 168:325-8.
- [93] Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L, et al. *Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules*. J Clin Oncol 1998; 16:1075-84.

- [94] Alvarez CJ, Pozo F, Melero C. *Revisión sistemática de la eficacia diagnóstica de la tomografía por emisión de positrones en el nódulo pulmonar solitario*. Arch Bronconeumol 2004; 40(suppl 2): 86-7.
- [95] Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. *Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition)*. Chest 2007; 132(3 Suppl): 94S-107S.
- [96] Tockham M. *Survival and mortality from lung cancer in a screened population: The Johns Hopkins study*. Chest 1986; 89:325s-326s.
- [97] Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, et al. *Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York*. Chest 1984; 86:44-53.
- [98] Flehinger BJ, Kimmel M, Polyak T, et al. *Screening for lung cancer. The Mayo Lung Project revisited*, Cancer 1993; 72:1573-80.
- [99] Kubik AK, Polak J. *Lung cancer detection. Results of a randomized prospective study in Czechoslovakia*. Cancer 1986; 57:2427-37.
- [100] Manser RL, Irving LB, Byrnes G, et al. *Screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. Thorax 2003; 89(Suppl 11): 2363-8.

- [101] Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, et al. *Pulmonary nodule detection: low-dose versus conventional CT*. Radiology 1998; 115: 720-724.
- [102] Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. *Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening*. Lancet 199; 354:99-105.
- [103] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. *Early lung cancer action project: annual screening using single-slice helical CT*. Ann N Y Acad Sci 2000; 952:124-34.
- [104] Sone S, Li F, Yang ZG, et al. *Results of three year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner*. Br J Cancer 2001; 84:25-32.
- [105] Diederich S, Wormanns D, Semik M, et al. *Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers*. Radiology 2002; 222:773-81
- [106] Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. *Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience*. Radiology 2003; 226:756-61.
- [107] *The National Lung Screening Trial (NLST)*. Available at [http://cancer.gov/clinicaltrials/view\\_clinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdrid=257938&protocolsearchid=451616](http://cancer.gov/clinicaltrials/view_clinicaltrials.aspx?version=healthprofessional&cdrid=257938&protocolsearchid=451616).
- [108] *The Netherlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek (Nelson), trial design and first screening results, a prospective*

- randomised clinical trial on lung cancer screening by spiral CT*, poster session 2, P-259, Early Detection and Chemoprevention.
- [109] Ruano-Ravina A, Pérez Ríos M, Fernández-Villar A. *Cribado de cancer de pulmón con tomografía computarizada de baja dosis después del National Lung Screening Trial. El debate continúa abierto*. Arch Bronconeumol 2013 (en prensa)
- [110] Sobin LH, Wittekind C. *UICC TNM classification of malignant tumours*. 5<sup>th</sup> edition. New York: Wiley-Liss; 1997.
- [111] Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al. *AJCC cancer staging manual*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- [112] Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, et al. *Normativa SEPAR sobre la estadificación del cáncer de pulmón*. Arch Bronconeumol.2011;47(9):454-465.
- [113] Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, et al. *The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer*. J Thorac Oncol.2009;4:568-77.
- [114] Mountain CF, Dresler CM. *Regional lymph node classification for lung cancer staging*. Chest 1997; 111:1718-23.
- [115] Goldstraw P. *The IASLC staging project: and overview of progress to date*. Lung Cancer 2005; 49 (Suppl 3):s40-1.
- [116] Stephens RJ, Girling DJ, Bleehen NH, et al. *The role of post-operative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: a multi-centre randomised trial in patients with pathologically staged*

- T1-2, N1-2, M0 disease*. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer* 1996; 74:632-39.
- [117] PORT Meta-analysis Trialists Group. *Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials*. *Lancet* 1998; 352:257-263.
- [118] Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, et al. *Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database*. *J Clin Oncol* 2006; 24:2998-3006.
- [119] Brahmer JR, Ettinger DS. *Non-small cell lung cancer: adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy*. *Respirology* 2007; 12:320-5
- [120] Pisters KM, Le Chevalier T. *Adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer*. *J Clin Oncol* 2005; 23:3270-8.
- [121] Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA, et al. *Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Protocol 9633*. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24:7007.
- [122] Pignon JP, Triodet H, Scagliotti GV, et al. *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): a pooled analysis of five randomized*

- clinical trials including 4584 patients. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2006; 24:7008.*
- [123] Potti A, Mukherjee S, Petersen R, et al. *A genomic strategy to refine prognosis in early-stage non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355:570-580.*
- [124] Mehta M, Manon R. *Are more aggressive therapies able to improve treatment of locally advanced non-small cell lung cancer: combined modality treatment? Semin Oncol 2005; 32:S25-34.*
- [125] Sculer JP, Lafitte JJ, Berghmans T, et al. *A phase III randomised study comparing two different dose-intensity regimens as induction chemotherapy followed by thoracic irradiation in patients with advanced locoregional non-small-cell lung cancer. Ann Oncol 2004; 15:399-409.*
- [126] Schild SE, Bogart JA. *Innovations in the radiotherapy of non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2006; 1:85-92.*
- [127] Ready N. *Inhibition of the epidermal growth factor receptor in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 2005; 32: S35-41.*
- [128] Raben D, Helfrich B, Chan DC. *The effects of cetuximab alone and in combination with radiation and/or chemotherapy in lung cancer. Clin cancer Res 2005; 11:795-805.*
- [129] Abratt RP, Hart GJ. *10-year update on chemotherapy for non-small cell lung cancer. Ann Oncol 2006; 17:v33-6.*

- [130] Molina JR, Adjei AA, Jett JR. *Advances in chemotherapy of non-small cell lung cancer*. Chest 2006; 130:1211-19.
- [131] Raez LE, Lilenbaum R. *New developments in chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer*. Curr Opin Oncol 2006; 18:156-61.
- [132] D'Addario G, Pinitile M, Leighl NB, et al. *Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a metaanalysis of the published literature*. J Clin Oncol 2005; 23:2926-36.
- [133] Sheperd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. *The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials. Erlotinib in previously treated non-small-cell cancer*. N Engl J Med 2005; 353:123-132.
- [134] Kelly K, Herbst RS, Crowley JJ, et al. *Concurrent chemotherapy plus cetuximab or chemotherapy followed by cetuximab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a randomized phase II selectional trial SWOG 0342*. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2006; 24:7015.
- [135] Yang CH, Shih JY, Chen KC, et al. *Survival outcome and predictors of gefitinib antitumor activity in East Asian chemonai-ve patients with advanced non-small cell cancer*. Cancer 2006; 107:1873-82.
- [136] Giaccone G, Gallegos Ruiz M, Le Chevalier, et al. *Erlotinib for frontline treatment of advanced non-small cell cancer: a phase II study*. Clin Cancer Res 2006; 12: 6049-55.

- [137] Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355:2542-50.
- [138] Sandler A, Herbst R. *Combining targeted agents: blocking the epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor pathways*. Clin Cancer Res 2006; 12:4421s-25s.
- [139] Edelman MJ, Smith R, Hausner P, et al. *Phase II trial of the novel retinoid, bexarotene, and gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2005; 23:5774-8.
- [140] Montagut C, Rovira A, Albanell J. *The proteasome: a novel target for anticancer therapy*. Clin Trasplant Oncol 2006; 8:313-17.
- [141] Wang H, Rayburn ER, Wang W, et al. *Chemotherapy and chemosensitization of non-small cell lung cancer with a novel immunomodulatory oligonucleotide targeting Toll-like receptor 9*. Mol Cancer Ther 2006; 5:1585-92.
- [142] Hirschowitz EA, Foody T, Kryscio R, et al. *Autologous dendritic cell vaccines for non-small cell cancer*. J Clin Oncol 2004; 22:2808-15.
- [143] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. *Stem cells, cancer, and cancer stem cells*. Nature 2001; 414:105-11.
- [144] Jones RJ, Matsui W. *Cancer stem cells: from bench to bedside*. Biol Blood Marrow Trasplant 2007; 13S1:47-52

- [145] Dick JE, Lapidot T. *Biology of normal and acute myeloid leukaemia stem cells*. Int J Hematol 2005; 82:389-96.
- [146] Matsui W, Huff CA, Wang Q, et al. *Characterization of clonogenic multiple myeloma cells*. Blood 2004; 103:2332-6.
- [147] Liu S, Dontu G, Wicha MS. *Mammary stem cells, self-renewal pathways, and carcinogenesis*. Breast Cancer Res 2005; 7:86-95.
- [148] Vescovi AL, Galli R, Reynolds BA. *Brain tumour stem cells*. Nat Rev Cancer 2006; 6: 425-36.
- [149] Jones RJ, Matsui WH, Smith BD. *Cancer stem cells: are we missing the target?* J Natl Cancer Inst 2004; 96:583-5.
- [150] Cooper S, Spiro SG. *Small cell lung cancer: treatment review*. Respirology 2006; 11:241-8.
- [151] Johnson BE, Fischer T, Fischer B, et al. *Phase II study of imatinib in patients with small cell lung cancer*. Clin Cancer Res 2003; 9:5880-7.
- [152] John J, Chanky K, Lara PN. *The proteasome inhibitor PS-341 (bortezomib) in platinum treated extensive small cell lung cancer (E-SCLC): a SWOG (0327) phase II trial*. J Clin Oncol 2005; 23:632s.
- [153] Mackay J. *International aspects of US government tobacco bills*. JAMA 1999; 281:1849-50.
- [154] Mackay J. *Beyond the clouds-tobacco smoking in China*. JAMA 1997; 278:1531-2.

- [155] Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al *Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007*. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii14-20.
- [156] Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C; *CIBERESP Working Group*. *Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012*. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii30-36.
- [157] Chirlaque MD, Salmerón D, Ardanaz E, Galceran J, Martínez R, Marcos-Gragera R, et al. *Cancer survival in Spain: estimate for nine major cancers*. Ann Oncol. 2010;21 Suppl 3:iii21-29.
- [158] Prim JM, Barcala FJ, Esquete JP, Reino AP, López AF, Cuadrado LV. *Lung cancer in a health area of Spain: incidence, characteristics and survival*. Eur J Cancer Care (Engl). 2010;19(2):227-33.
- [159] Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. *Lung cancer in the health care area of A Coruña (Spain): incidence, clinical approach and survival*. Arch Bronconeumol. 2003;39(5):209-16.
- [160] de Cos JS, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L, et al. *Lung cancer survival in Spain and prognostic factors: a prospective, multiregional study*. Lung Cancer. 2008;59(2):246-54.
- [161] Jiménez Massa AE, Alonso Sardón M, Gómez Gómez FP. *Cáncer de pulmón ¿cómo se presenta en nuestra consulta?*. Rev Clin Esp. 2009;209(3):110-7.

- [162] Hueto Pérez De Heredia J, Cebollero Rivas P, Cascante Rodrigo JA, Andrade Vela I, Pascal Martínez I, et al. *Evaluation of the Use of a Rapid Diagnostic Consultation of Lung Cancer. Delay Time of Diagnosis and Therapy*. Arch Bronconeumol. 2012;48(8):267-273.
- [163] Gullón JA, Suárez I, Medina A, Martín A, Cabrera C, González IJ. *Lung cancer: changes in epidemiology and survival*. Rev Clin Esp. 2012;212(1):18-23
- [164] Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. *Lung cancer prognosis in Spain: The role of histology, age and sex*. Respir Med. 2012;106(9):1301-8.
- [165] Sagerup CM, Småstuen M, Johannesen TB, Helland Å, Brustugun OT. *Sex-specific trends in lung cancer incidence and survival: a population study of 40,118 cases*. Thorax. 2011;66(4):301-7.
- [166] Kligerman S, White C. *Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening*. AJR Am J Roentgenol. 2011;196(2):287-95.
- [167] Spiro SG, Gould MK, Colice GL; American College of Chest Physicians. *Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition)*. Chest. 2007 Sep;132(3 Suppl):149S-160S

- [168] Navani N, Spiro SG. *Symptoms and signs of lung cancer*. Eur Respir Mon 2009; 44:71-87.
- [169] Neal R, Muers M. Symptoms and assessment. En: Hunt I, Muers M, Treasure T, editors. *ABC of Lung Cancer*. Singapore: Ed- BMJ Books; 2009. Chapter 2. P. 6-10.
- [170] Jiwa M, Arnet H, Halkett G, Smith M, O'Connor M, Rhodes J, et al. *Does smoking status affect the likelihood of consulting a doctor about respiratory symptoms? A pilot survey in Western Australia*. BMC Fam Pract. 2009 Feb 17;10:16.
- [171] Schultz EM, Powell AA, McMillan A, et al. *Hospital characteristics associated with timeliness of care in veterans with lung cancer*. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Apr 1;179(7):595-600.
- [172] Olsson JK, Schultz EM, Gould MK. *Timeliness of care in patients with lung cancer: a systematic review*. Thorax. 2009 Sep;64(9):749-56.
- [173] Yorio JT, Xie Y, Yan J, Gerber DE. *Lung cancer diagnostic and treatment intervals in the United States: a health care disparity?* J Thorac Oncol. 2009 Nov;4(11):1322-30.
- [174] Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Ståhle E. *Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer*. Thorax. 2004 Jan;59(1):45-9.
- [175] Koyi H, Hillerdal G, Brandén E. *Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors*. Lung Cancer. 2002 Jan;35(1):53-7.

- [176] *The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer.* Thorax 1998; 53 (Suppl 1): S1-8.
- [177] Gould MK, Ghaus SJ, Olsson JK, Schultz EM. *Timeliness of care in veterans with non-small cell lung cancer.* Chest. 2008 May;133(5):1167-73.
- [178] Radzikowska E, Roszkowski-Sliz K, Glaz P. *The impact of timeliness of care on survival in non-small cell lung cancer patients.* Pneumonol Alergol Pol. 2012;80(5):422-9.
- [179] González-Barcala FJ, García-Prim JM, Alvarez-Dobaño JM, et al. *Effect of delays on survival in patients with lung cancer.* Clin Transl Oncol. 2010 Dec;12(12):836-42.
- [180] Rolke HB, Bakke PS, Gallefoss F. *Delays in the diagnostic pathways for primary pulmonary carcinoma in Southern Norway.* Respir Med. 2007 Jun;101(6):1251-7.
- [181] Salomaa ER, Sällinen S, Hiekkänen H, Liippo K. *Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer.* Chest 2005:2282;
- [182] Powell AA, Schultz EM, Ordin DL et al. *Timeliness across the continuum of care in veterans with lung cancer.* J Thorac Oncol. 2008 Sep;3(9):951-7.
- [183] Diaconescu R, Lafond C, Whittom R. *Treatment delays in non-small cell lung cancer and their prognostic implications.* J Thorac Oncol. 2011 Jul;6(7):1254-9.

- [184] Pita-Fernández S, Montero-Martinez C, Pértega-Díaz S, Vereza-Hernando H. *Relationship between delayed diagnosis and the degree of invasion and survival in lung cancer*. J Clin Epidemiol. 2003 Sep;56(9):820-5.
- [185] Virally J, Choudat L, Chebbo M, et al. *Epidemiology and delays in the management of 355 patients with lung cancer*. Rev Mal Respir. 2006 Feb;23(1 Pt 1):43-8.
- [186] Hsieh VC, Wu TN, Liu SH, Shieh SH. *Referral-free health care and delay in diagnosis for lung cancer patients*. Jpn J Clin Oncol. 2012 Oct;42(10):934-9.
- [187] Smith SM, Campbell NC, MacLeod U, et al. *Factors contributing to the time taken to consult with symptoms of lung cancer: a cross-sectional study*. Thorax. 2009 Jun;64(6):523-31.
- [188] González JM, de Castro FJ, Barrueco M, et al. *Delays in the diagnosis of lung cancer*. Arch Bronconeumol. 2003 Oct;39(10):437-41.
- [189] World Health Organization. *The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition*. Am J Clin Pathol 1982;77:123-136.
- [190] Mountain CF. *Revisions in the international system for staging lung cancer*. Chest 1997; 111:1710-1710.
- [191] Rami Porta R, Duque Medina JL, Hernández Hernández JR, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. *Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma*

- broncogénico. Recomendaciones SEPAR. Arch Bronconeumol.* 1998;34:437-452
- [192] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83.
- [193] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55
- [194] Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. *Global cancer statistics.* CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90.
- [195] Shafey O, Fernández E, Thun M, Schiaffino A, Dolwick S, Cokkinides V. *Cigarette advertising and female smoking prevalence in Spain, 1982-1997: case studies in International Tobacco Surveillance.* Cancer. 2004;100(8):1744-9.
- [196] Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. *Lung cancer in never smokers—a review.* Eur J Cancer. 2012;48(9):1299-311.
- [197] Wheatley-Price P, Blackhall F, Lee SM, Ma C, Ashcroft L, Jitlal M, et al. *The influence of sex and histology on outcomes in non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of five randomized trials.* Ann Oncol. 2010;21(10):2023-8.
- [198] Park SK, Cho LY, Yang JJ, Park B, Chang SH, Lee KS, et al; Scientific Committee, Korean Academy of Tuberculosis and

- Respiratory Diseases. *Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study*. Lung Cancer. 2010;68(1):20-6
- [199] Bendzsak A, Nenshi R, Darling G, Schultz SE, Gunraj N, Wilton AS, et al. *Overview of Lung Cancer Surgery in Ontario*. Ann Thorac Surg 2011;91:361-366.
- [200] Beattie G, Bannon F, McGuigan J. *Lung cancer resection rates have increased significantly in females during a 15-year period*. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;38(4):484-90.
- [201] Skaug K, Eide GE, Gulsvik A. *Predictors of long-term survival of lung cancer patients in a Norwegian community*. Clin Respir J. 2011;5(1):50-8.
- [202] Svensson G, Ewers SB, Ohlsson O, Olsson H. *Prognostic factors in lung cancer in a defined geographical area over two decades with a special emphasis on gender*. Clin Respir J. 2012, in press.
- [203] Riaz SP, Lüchtenborg M, Jack RH, Coupland VH, Linklater KM, Peake MD, et al. *Variation in surgical resection for lung cancer in relation to survival: population-based study in England 2004-2006*. Eur J Cancer. 2012;48(1):54-60.
- [204] Imperatori A, Harrison RN, Leitch DN, Rovera F, Lepore G, Dionigi G, et al. *Lung cancer in Teesside (UK) and Varese (Italy): a comparison of management and survival*. Thorax. 2006;61(3):232-9.

- [205] Berglund A, Lambe M, Lüchtenborg M, Linklater K, Peake MD, Holmberg L, et al. *Social differences in lung cancer management and survival in South East England: a cohort study*. *BMJ Open*. 2012;2(3).
- [206] Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PL, Davidson J, Fergusson RJ, et al; *Scottish Cancer Trials Lung Group; Scottish Cancer Therapy Network*. *Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population based study*. *Thorax*. 2001;56(3):212-7.
- [207] Hamilton W. *Five misconceptions in cancer diagnosis*. *Br J Gen Pract*. 2009 Jun;59(563):441-447.
- [208] Thirumaran M, Sundar R, Sutcliffe IM, Currie DC. *Is investigation of patients with haemoptysis and normal chest radiograph justified?*. *Thorax*. 2009 Oct;64(10):854-6.
- [209] Hamilton W. *Cancer diagnosis in primary care*. *Br J Gen Pract*. 2010 Feb;60(571):121-8.
- [210] Hippisley-Cox J, Coupland C. *Identifying patients with suspected lung cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm*. *Br J Gen Pract*. 2011 Nov;61(592):e715-23.
- [211] Simon AE, Juszczyk D, Smyth N, Power E, Hiom S, Peake MD, et al. *Knowledge of lung cancer symptoms and risk factors in the U.K.: development of a measure and results from a population-based survey*. *Thorax*. 2012 May;67(5):426-32.

- [212] Athey VL, Suckling RJ, Tod AM, Walters SJ, Rogers TK. *Early diagnosis of lung cancer: evaluation of a community-based social marketing intervention*. Thorax. 2012 May;67(5):412-7.
- [213] Lövgren M, Leveälahti H, Tishelman C, Runesdotter S, Hamberg K. *Time spans from first symptom to treatment in patients with lung cancer—the influence of symptoms and demographic characteristics*. Acta Oncol. 2008;47(3):397-405.
- [214] Ellis PM, Vandermeer R. *Delays in the diagnosis of lung cancer*. J Thorac Dis. 2011 Sep;3(3):183-8.
- [215] Christensen ED, Harvald T, Jendresen M, Aggestrup S, Pettersen G. *The impact of delayed diagnosis of lung cancer on the stage at the time of operation*. Eur J Cardiothorac Surg. 1997 Dec;12(6):880-4.
- [216] Chen X, Gorlov IP, Ying J, Merriman KW, Kimmel M, Lu C, et al. *Initial medical attention on patients with early-stage non-small cell lung cancer*. PLoS One. 2012;7(3):e32644.
- [217] Villamil Cajoto I, García Prim JM, González Barcala FJ, Pose Reino A, Paredes Vila S, Calvo Alvarez U, et al. *Motivo de consulta en el diagnóstico de cáncer de pulmón. Revisión de 481 casos*. Rev Clin Esp. 2009 Feb;209(2):67-72.
- [218] Simpson CB, Amin MR. *Chronic cough: state-of-the-art review*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2006 Apr;134(4):693-700.

- [219] Baughan P, O'Neill B, Fletcher E. *Auditing the diagnosis of cancer in primary care: the experience in Scotland*. Br J Cancer. 2009 Dec 3;101 Suppl 2:S87-91.
- [220] Brocken P, Kiers BA, Looijen-Salamon MG, et al. *Timeliness of lung cancer diagnosis and treatment in a rapid outpatient diagnostic program with combined 18FDG-PET and contrast enhanced CT scanning*. Lung Cancer. 2012 Mar;75(3):336-41.
- [221] Billing JS, Wells FC. *Delays in the diagnosis and surgical treatment of lung cancer*. Thorax. 1996 Sep;51(9):903-6.
- [222] Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. *Delay in diagnosis of lung cancer in general practice*. Br J Gen Pract. 2006 Nov;56(532):863-8.
- [223] Riedel RF, Wang X, McCormack M, et al. *Impact of a multidisciplinary thoracic oncology clinic on the timeliness of care*. J Thorac Oncol. 2006 Sep;1(7):692-6.
- [224] Lo DS, Zeldin RA, Skrastins R, et al. *Time to treat: a system redesign focusing on decreasing the time from suspicion of lung cancer to diagnosis*. J Thorac Oncol. 2007 Nov;2(11):1001-6.
- [225] Bozcuk H, Martin C. *Does treatment delay affect survival in non-small cell lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre*. Lung Cancer. 2001 Nov;34(2):243-52.
- [226] Lüchtenborg M, Jakobsen E, Krasnik M, Linklater KM, Mellemgaard A, Møller H. *The effect of comorbidity on stage-*

- specific survival in resected non-small cell lung cancer patients.*  
Eur J Cancer. 2012 Dec;48(18):3386-95.
- [227] Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. *Guidelines on the radical management of patients with lung cancer.* Thorax. 2010 Oct;65 Suppl 3:iii1-27.
- [228] Rueth NM, Parsons HM, Habermann EB et al. *Surgical treatment of lung cancer: predicting postoperative morbidity in the elderly population.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2012 Jun;143(6):1314-23.
- [229] Smith LK, Pope C, Botha JL. *Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: a qualitative synthesis.* Lancet. 2005 Sep 3-9;366(9488):825-31.